



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0087478  
(43) 공개일자 2017년07월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07J 63/00 (2006.01) A61K 31/575 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07J 63/008 (2013.01)  
A61K 31/575 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2017-7016222  
(22) 출원일자(국제) 2015년11월12일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2017년06월13일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/060344  
(87) 국제공개번호 WO 2016/077561  
국제공개일자 2016년05월19일  
(30) 우선권주장  
62/079,977 2014년11월14일 미국(US)

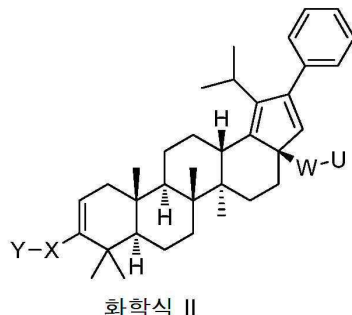
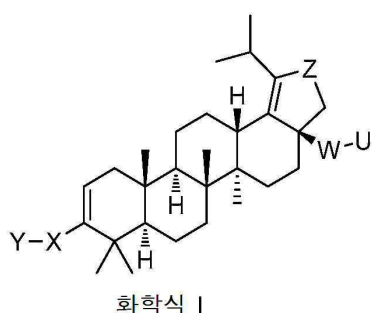
(71) 출원인  
비브 헬스케어 유케이 (넘버5) 리미티드  
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드  
980 (우: 티더블유8 9지에스)  
(72) 발명자  
레귀로-렌, 알리시아  
미국 06492 코네티컷 월링포드 리서치 파크웨이 5  
브리스톨-마이어스 스텝 컴파니 (내)  
리우, 쉐  
미국 06492 코네티컷 월링포드 리서치 파크웨이 5  
브리스톨-마이어스 스텝 컴파니 (내)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 옥소루펜 유도체

(57) 요약

약물 및 생체-영향 특성을 갖는 화합물, 이들의 약학적 조성물 및 이용 방법이 개시된다. 특히, 하기 화학식 I 및 II의 화합물로 표시되는, 독특한 항바이러스 활성을 지닌 베틀린산 유도체가 HIV 성숙화 억제제로서 제공된다. 이러한 화합물은 HIV 및 AIDS의 치료에 유용하다:



(72) 발명자

스위도르스키, 자콥

미국 06492 코네티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5  
브리스톨-마이언스 스쿼 컴파니 (내)

민웰, 니콜라스 에이.

미국 06492 코네티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5  
브리스톨-마이언스 스쿼 컴파니 (내)

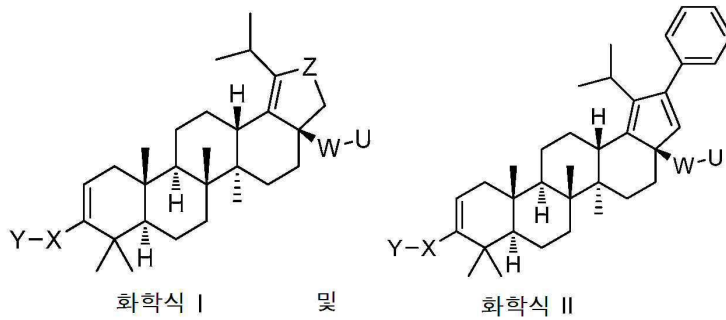
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I 및 II의 화합물로부터 선택되는 화합물로서, 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물:



상기 식에서, X는 페닐, 헤테로아릴, C<sub>4-8</sub> 사이클로알킬, C<sub>4-8</sub> 사이클로알케닐, C<sub>4-9</sub> 스피로사이클로알킬, C<sub>4-9</sub> 스피로사이클로알케닐, C<sub>4-8</sub> 옥사사이클로알킬, C<sub>6-8</sub> 디옥사사이클로알케닐, C<sub>6-9</sub> 옥사스피로사이클로알킬, 및 C<sub>6-9</sub> 옥사스피로사이클로알케닐 고리의 군으로부터 선택되고;

추가로 X는 A로 치환되며, 이 때 A는 -H, -할로, -하이드록실, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알콕시, -C<sub>1-6</sub> 할로알킬, -CN, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 및 -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q의 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원이고;

Q는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR<sub>2</sub>, -COOR<sub>3</sub>, -NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 및 -CONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>2</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -아릴치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

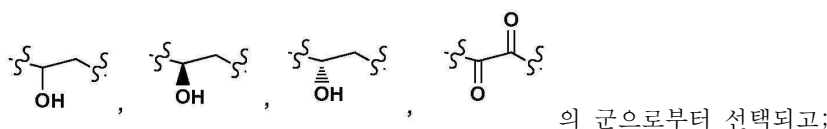
Y는 -COOR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬-COOR<sub>2</sub>, -C<sub>2-6</sub> 알케닐-COOR<sub>2</sub>, -C<sub>2-6</sub> 알킬닐-COOR<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-COOR<sub>2</sub>, -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -COOR<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-COOR<sub>2</sub>, -NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(O)R<sub>2</sub>, -테트라졸, 및 -CONHOH의 군으로부터 선택되고,

n은 1-6이고;

R<sub>3</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

W는 부재하거나, -CO- 또는

-C<sub>2-6</sub> 알킬-, -C<sub>2-6</sub> 알킬-CO-, -C<sub>2-6</sub> 알케닐-, -C<sub>2-6</sub> 알케닐-CO-, 및 -헤테로아릴-의 군으로부터 선택되거나;



U는 -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> 및 OR<sub>2</sub>로부터 선택되고,

단, W가 부재할 때, U는 OR<sub>2</sub>일 수 없고;

Z는 -CO-, -CHOH-, -C=N-OR<sub>2</sub>, -C=N-R<sub>24</sub>, 및 -CH-NHR<sub>24</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>4</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C(OR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>1</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬-Q<sub>1</sub>, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -COR<sub>6</sub>, -COCOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, 및

$-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{Q}_1$ 은 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}_2$ ,  $-\text{COOR}_2$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$  및  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}_5$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{COR}_{10}$ ,  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COCOR}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  및  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택되고;

단, W가 CO일 때,  $\text{R}_4$  또는  $\text{R}_5$ 는  $\text{COR}_6$  또는  $\text{COCOR}_6$ 일 수 없고;

$\text{R}_4$  또는  $\text{R}_5$  중 단 하나만이  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COCOR}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  및  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택될 수 있음을 추가 단서로 하며;

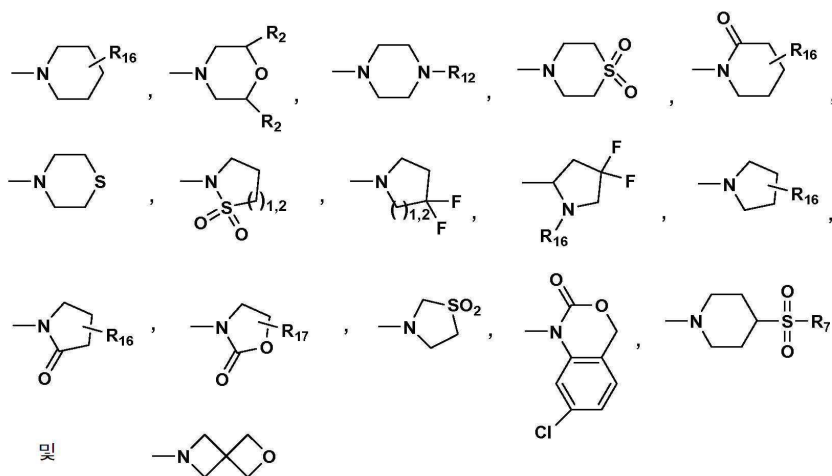
$\text{R}_6$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬-치환된알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  치환된사이클로알킬- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬-치환된알킬- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬- $\text{Q}_2$ , 아릴- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ , 및  $-\text{OR}_{15}$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{Q}_2$ 는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{OR}_2$ ,  $-\text{COOR}_2$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{CONHSO}_2\text{R}_3$ , 및  $-\text{CONHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}_7$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{CF}_3$ , 아릴, 및 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_2$ , 및  $-\text{COOR}_3$ 의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,


$\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는 인접한 N과 함께 취해져



형성하고,

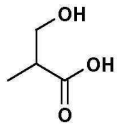
단,  $\text{R}_8$  또는  $\text{R}_9$  중 단 하나만이  $-\text{COOR}_3$ 일 수 있고;

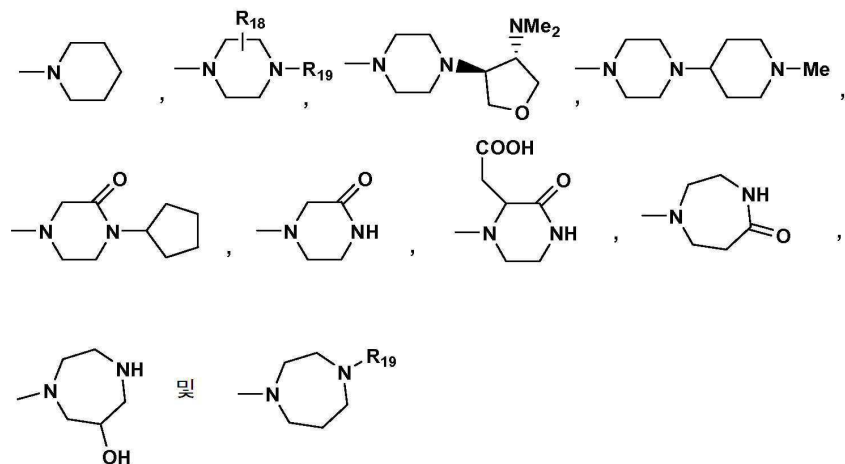
$\text{R}_{10}$  및  $\text{R}_{11}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬 및  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

$\text{R}_{10}$  및  $\text{R}_{11}$ 은 인접한 N과 함께 취해져 사이클  을 형성하고;

$\text{R}_{12}$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬-OH;  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{COR}_7$ ,  $-\text{COONR}_{22}\text{R}_{23}$ ,  $-\text{SOR}_7$ , 및  $-\text{SONR}_{24}\text{R}_{25}$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}_{13}$  및  $\text{R}_{14}$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_3$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬-

$\text{Q}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬- $\text{Q}_3$  및  의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  
 $\text{R}_{13}$  및  $\text{R}_{14}$ 는 인접한 N과 함께 취해져



의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

$\text{Q}_3$ 는 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ ,  $-\text{CONR}_2\text{R}_2$ ,  $-\text{COOR}_2$ ,  $-\text{OR}_2$ , 및  $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}_{15}$ 는  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_3$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬- $\text{Q}_3$  및  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬- $\text{Q}_3$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}_{16}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{NR}_2\text{R}_2$ , 및  $-\text{COOR}_3$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}_{17}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{COOR}_3$ , 및 아릴의 군으로부터 선택되고;

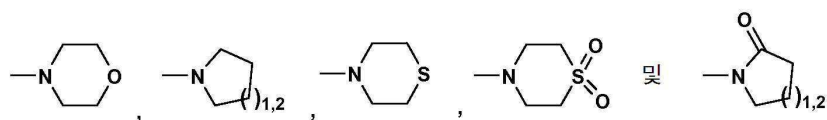
$\text{R}_{18}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{COOR}_2$  및  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{COOR}_2$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}_{19}$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_4$ ,  $-\text{COR}_3$ , 및  $-\text{COOR}_3$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{Q}_4$ 는  $-\text{NR}_2\text{R}_2$  및  $-\text{OR}_2$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}_{20}$  및  $\text{R}_{21}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬- $\text{OR}_2$ , 및  $-\text{COR}_3$ 의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

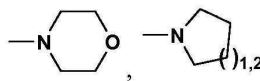
$\text{R}_{20}$  및  $\text{R}_{21}$ 은 인접한 N과 함께 취해져



의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고,

단,  $\text{R}_{20}$  또는  $\text{R}_{21}$  중 단 하나만이  $-\text{COR}_3$ 일 수 있고;

$\text{R}_{22}$  및  $\text{R}_{23}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬, 및  $-\text{C}_{1-6}$  사이클로알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

$\text{R}_{22}$  및  $\text{R}_{23}$ 은 인접한 N과 함께 취해져  의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

$R_{24}$  및  $R_{25}$ 는 -H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  알킬- $Q_5$ ,  $-C_{1-6}$  사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$Q_5$ 는 할로젠 및  $SO_2R_3$ 의 군으로부터 선택된다.

**청구항 2**

제 1항에 있어서, X가 페닐 또는  $C_{4-8}$  사이클로알케닐인 화합물.

**청구항 3**

제 2항에 있어서, X가  $C_{4-8}$  사이클로알케닐인 화합물.

**청구항 4**

제 2항에 있어서, Y가  $-COOH$ 인 화합물.

**청구항 5**

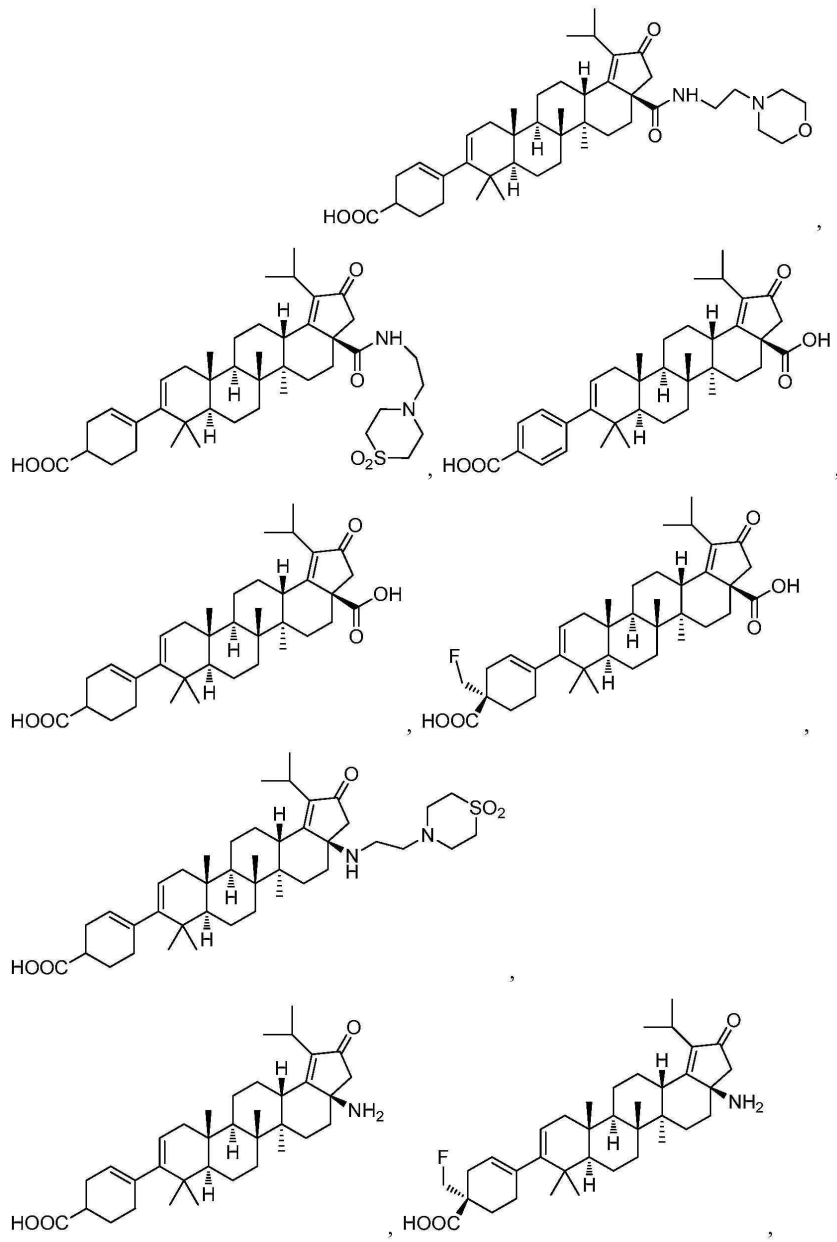
제 2항에 있어서, A가  $-C_{1-6}$  알킬할로인 화합물.

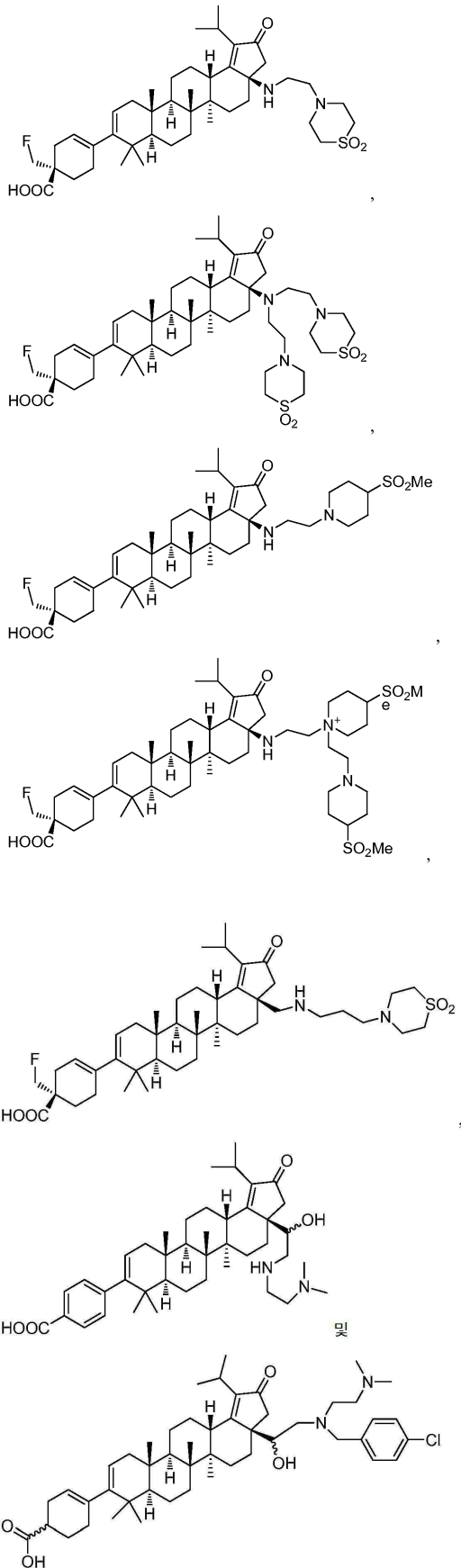
**청구항 6**

제 1항에 있어서, Z가  $-CO-$ 인 화합물.

청구항 7

하기 화합물의 군으로부터 선택되는 화합물로서, 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물:





## 청구항 8

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제와 함께, HIV를 개선시키는 양의 제 1항에 청구



된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물.

#### 청구항 9

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제와 함께, HIV를 개선시키는 양의 제 7항에 청구된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물.

#### 청구항 10

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제와 함께, HIV를 개선시키는 양의 제 1항에 청구된 화합물을 HIV 바이러스에 감염된 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, HIV 바이러스에 감염된 포유동물을 치료하는 방법.

#### 청구항 11

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제와 함께, HIV를 개선시키는 양의 제 7항에 청구된 화합물을 HIV 바이러스에 감염된 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, HIV 바이러스에 감염된 포유동물을 치료하는 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 전후 참조

[0002] 본 출원은 2014년 11월 14일 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 62/079,977호의 우선권을 주장하며, 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 HIV에 대해 유용한 신규한 화합물 및, 보다 특히, HIV 성숙화 억제제로서 유용한 베틀린산으로부터 유래된 화합물 및 다른 구조적으로-관련된 화합물, 및 이를 함유하는 약학적 조성물, 뿐만 아니라 이들의 제조를 위한 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] HIV-1(인간 면역결핍 바이러스-1) 감염은 2010년말 전세계적으로 4500 내지 5000만명이 감염된 것으로 추정되는 주요 의료 문제로 남아 있다. HIV 및 AIDS(후천성 면역결핍 증후군) 병증의 수는 급속하게 증가하였다. 2005년에, 대략 5백만명의 새로운 감염이 보고되었고, 310만명이 AIDS로 사망하였다. 현재 HIV 치료에 이용가능한 약물은 뉴클레오시드 역전사효소(RT) 억제제 또는 승인된 단일 알약 조합물: 지도부딘(또는 AZT 또는 RETROVIR®), 디다노신(또는 VIDEX®), 스타부딘(또는 ZERIT®), 라미부딘(또는 3TC 또는 EPIVIR®), 잘시타빈(또는 DDC 또는 HIVID®), 아바카버 석시네이트(또는 ZIAGEN®), 테노포버 디소프록실 푸마레이트 염(또는 VIREAD®), 엠트리시타빈(또는 FTC-EMTRIVA®), COMBIVIR®(-3TC 및 AZT 함유), TRIZIVIR®(아바카버, 라미부딘, 및 지도부딘 함유), EPZICOM®(아바카버 및 라미부딘 함유), TRUVADA®(VIREAD® 및 EMTRIVA® 함유); 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제: 네비라핀(또는 VIRAMUNE®), 델라버딘(또는 RESCRIPTOR®) 및 에파비렌즈(또는 SUSTIVA®), ATRIPLA®(TRUVADA® + SUSTIVA®), 및 에트라비린, 및 펩티도미메틱 프로테아제 억제제 또는 승인된 제형: 사퀴나버, 인디나버, 리토나버, 넬피나버, 암프레나버, 로피나버, KALETRA®(로피나버 및 리토나버), 다루나버, 아타자나버(REYATAZ®) 및 티프라나버(APTIVUS®) 및 코비시스타트, 및 인테그라제 억제제, 예컨대 랄테그라버(ISENTRESS®), 및 침입 억제제, 예컨대 엔푸버타이드(T-20)(FUZEON®) 및 마라비록(SELZENTRY®)을 포함한다.

[0007] 이러한 각각의 약물은 단독으로 사용되는 경우 단지 일시적으로 바이러스 복제를 억제할 수 있다. 그러나, 조합하여 사용시, 이들 약물은 바이러스혈증 및 질병 진행에 중대한 영향을 미친다. 사실상, AIDS 환자 중 사망률의 현저한 감소는 조합 요법의 광범한 적용의 결과로서 최근 문서화되었다. 그러나, 이러한 인상적인 결과에도 불구하고, 환자의 30 내지 50%는 결국 조합 약물 요법에 실패할 수 있다. 불충분한 약물 효능, 비순응성, 제한적인 조직 침투 및 특정 세포 유형 내에서 약물-특이적 한계(예컨대, 대부분의 뉴클레오시드 유사체는 휴지 세포

에서 인산화될 수 없다)는 민감한 바이러스의 불완전한 억제를 설명할 수 있다. 더욱이, 돌연변이의 빈번한 혼입과 조합된 HIV-1의 높은 복제율 및 빠른 턴오버는 준-최적 약물 농도가 존재할 때 약물-내성 변이체의 출현 및 치료 실패로 이어진다. 따라서, 뚜렷한 내성 패턴, 및 유리한 약동학 뿐만 아니라 안전성 프로파일을 나타내는 신규한 항-HIV 작용제가 더 많은 치료 옵션을 제공하기 위해 요구된다. 개선된 HIV 융합 억제제 및 HIV 침입 공수용체 길항제는 많은 연구원에 의해 추가로 연구되고 있는 새로운 부류의 항-HIV 작용제의 두 가지 예이다.

[0008] HIV 부착 억제제는 HIV 표면 당단백질 gp120에 결합하는 항바이러스 화합물의 추가 서브부류이고, 표면 단백질 gp120 및 숙주 세포 수용체 CD4 사이의 상호작용을 방해한다. 따라서, 이들은 HIV가 인간 CD4 T-세포에 부착하는 것을 막고, HIV 생활 주기의 첫 번째 단계에서 HIV 복제를 차단한다. HIV 부착 억제제의 특성은 항바이러스 작용제로서 최대화된 유용성 및 효능을 갖는 화합물을 수득하기 위한 노력으로 개선되어 왔다. 특히, 미국 특허 번호 7,354,924호 및 7,745,625호는 HIV 부착 억제제를 예시한다.

[0009] HIV의 치료를 위한 또 다른 새로운 부류의 화합물은 HIV 성숙화 억제제라고 불린다. 성숙화는 HIV 복제 또는 HIV 생활 주기의 10단계 이상만큼 많은 단계의 마지막 단계이고, 여기서 HIV는 궁극적으로 캡시드(CA) 단백질을 방출시키는 gag 단백질에서 여러 HIV 프로테아제-매개된 절단 사건의 결과로서 감염성이 된다. 성숙화 억제제는 HIV 캡시드가 제대로 어셈블링되고 성숙화되는 것을 막거나, 보호성 외부 코트를 형성하는 것을 막거나, 인간 세포로부터 나오는 것을 막는다. 대신, 비감염성 바이러스가 생산되어, HIV 감염의 후속 사이클을 방지한다.

[0010] 베툴린산의 특정 유도체가 HIV 성숙화 억제제로서 강력한 항-HIV 활성을 나타내는 것으로 현재 밝혀졌다. 예를 들어, 미국 특허 번호 7,365,221호는 모노아실화된 베툴린 및 디하이드로베툴린 유도체, 및 항-HIV 작용제로서 이들의 용도를 기재한다. 7,365,221호에서 논의된 대로, 3',3'-디메틸글루타릴 및 3',3'-디메틸석시닐기와 같은 특정 치환된 아실기로 베툴린산(1)을 에스테르화시켜 향상된 활성을 갖는 유도체를 생산하였다(Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). 강력한 항-HIV 작용제인 아실화된 베툴린 산 및 디하이드로베툴린산 유도체가 또한 미국 특허 번호 5,679,828호에 기재되어 있다. 베툴린의 3번 탄소에 있는 하이드록실을 석신산으로 에스테르화시켜 HIV-1 활성을 억제할 수 있는 화합물을 또한 생산하였다(Pokrovskii, A. G., et al., "Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity," Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, No. 3, pp. 485-491 (2001)(English abstract)).

[0011] 베툴린산으로부터 유래된 화합물로 HIV 감염을 치료하는 용도에 대한 다른 참고문헌은 US 2005/0239748호 및 US 2008/0207573호, 뿐만 아니라 WO2006/053255호, WO2009/100532호 및 WO2011/007230호를 포함한다.

[0012] 개발 중인 한 HIV 성숙화 화합물은 베비리마트 또는 PA-457로 확인되었고, 이는 화학식 C<sub>36</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub> 및 IUPAC 명칭 3β-(3-카르복시-3-메틸-부타노일옥시)루프-20(29)-엔-28-오산을 갖는다.

[0013] Bristol-Myers Squibb에 의한 출원으로서 명칭 "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151,706(2011년 6월 2일 출원됨)(현재 US 8,754,068호) 및 "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151,722(2011년 6월 2일 출원됨)(현재 US 8,802,661호)이 또한 본원에서 참조된다. 또한 명칭 "C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/359,680(2012년 1월 27일 출원됨)(현재 US 8,748,415호)의 출원이 참조된다. 추가로, 명칭 "C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 13/359,727(2012년 1월 27일 출원됨)(현재 US 8,846,647호)의 출원이 참조된다. "C-3 CYCLOALKENYL TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 13/760,726(2013년 2월 6일 출원됨)(현재 US 2013-0210787)의 출원, 뿐만 아니라 명칭 "ALKYLHALO-SUBSTITUTED C-3 CYCLOALKENYL TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 61/978,306 (2014년 4월 11일 출원됨)의 출원도 추가로 참조된다.

[0014] 당 분야에 현재 필요한 것은 HIV 성숙화 억제제로서 유용한 신규한 화합물, 뿐만 아니라 이러한 화합물을 함유하는 신규한 약학적 조성물이다.

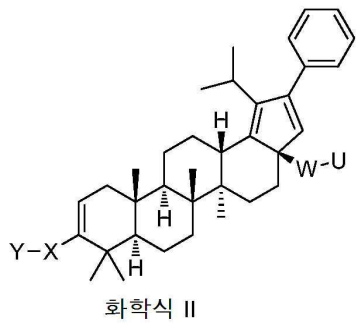
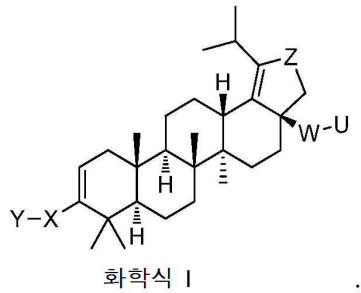
## 발명의 내용

[0015] 발명의 개요

[0016] 본 발명은 하기 화학식 I 및 II의 화합물, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 이들의 약학적 제형, 및 HIV와 같은 바이러스로 고통받거나 이에 민감한 환자에서의 이들의 용도를 제공한다. 화학식 I 및 II의 화합물은, 특히

HIV의 억제제로서, 효과적인 항바이러스 작용제이다. 이들은 HIV 및 AIDS의 치료에 유용하다.

본 발명의 한 구체예는 하기 화학식 I 및 II의 화합물로부터 선택되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



상기 식에서, X는 페닐, 헤테로아릴, C<sub>4-8</sub> 사이클로알킬, C<sub>4-8</sub> 사이클로알케닐, C<sub>4-9</sub> 스피로사이클로알킬, C<sub>4-9</sub> 스피로사이클로알케닐, C<sub>4-8</sub> 옥사사이클로알킬, C<sub>6-8</sub> 디옥사사이클로알케닐, C<sub>6-9</sub> 옥사스피로사이클로알킬, 및 C<sub>6-9</sub> 옥사스피로사이클로알케닐 고리의 군으로부터 선택되고;

추가로 X는 A로 치환되며, 이 때 A는 -H, -할로, -하이드록실, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알콕시, -C<sub>1-6</sub> 할로알킬, -CN, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 및 -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q의 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원이고;

Q는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR<sub>2</sub>, -COOR<sub>3</sub>, -NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 및 -CONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>2</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -아릴치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

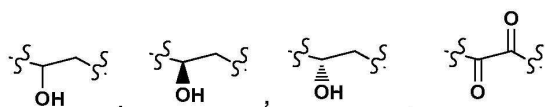
Y는 -COOR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬-COOR<sub>2</sub>, -C<sub>2-6</sub> 알케닐-COOR<sub>2</sub>, -C<sub>2-6</sub> 알킬닐-COOR<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-COOR<sub>2</sub>, -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -COOR<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-COOR<sub>2</sub>, -NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(O)R<sub>2</sub>, 테트라졸, 및 -CONHOH의 군으로부터 선택되고,

n은 1-6이고;

R<sub>3</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

W는 부재하거나, -CO- 또는

-C<sub>2-6</sub> 알킬-, -C<sub>2-6</sub> 알킬-CO-, -C<sub>2-6</sub> 알케닐-, -C<sub>2-6</sub> 알케닐-CO-, 및 -헤테로아릴-의 군으로부터 선택되거나;

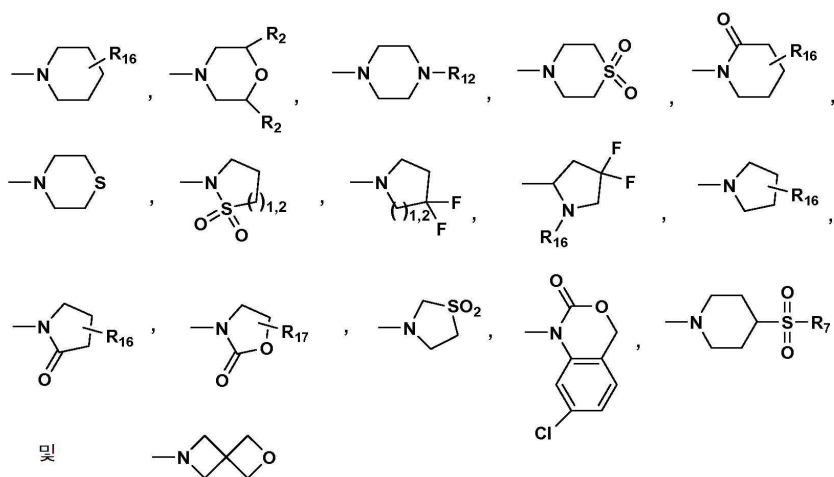


의 군으로부터 선택되고;

U는 -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> 및 OR<sub>2</sub>로부터 선택되고,

단, W가 부재할 때, U는 OR<sub>2</sub>일 수 없고;


- [0031] Z는  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CHOH}$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{R}_{24}$ , 및  $-\text{CH}-\text{NHR}_{24}$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0032]  $\text{R}_4$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}(\text{OR}_3)_2-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_1$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬- $\text{Q}_1$ , 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COCOR}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ , 및  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0033]  $\text{Q}_1$ 은 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}_2$ ,  $-\text{COOR}_2$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$  및  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0034]  $\text{R}_5$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{COR}_{10}$ ,  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COCOR}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  및  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0035] 단, W가 CO일 때,  $\text{R}_4$  또는  $\text{R}_5$ 는  $\text{COR}_6$  또는  $\text{COCOR}_6$ 일 수 없고;
- [0036]  $\text{R}_4$  또는  $\text{R}_5$  중 단 하나만이  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COCOR}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  및  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택될 수 있음을 추가 단서로 하며;
- [0037]  $\text{R}_6$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬-치환된알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  치환된사이클로알킬- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬-치환된알킬- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬- $\text{Q}_2$ , 아릴- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ , 및  $-\text{OR}_{15}$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0038]  $\text{Q}_2$ 는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{OR}_2$ ,  $-\text{COOR}_2$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{CONHSO}_2\text{R}_3$ , 및  $-\text{CONHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0039]  $\text{R}_7$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{CF}_3$ , 아릴, 및 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;
- [0040]  $\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_2$ , 및  $-\text{COOR}_3$ 의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0041]  $\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는 인접한 N과 함께 취해져



- [0042] 의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고,

- [0043] 단,  $\text{R}_8$  또는  $\text{R}_9$  중 단 하나만이  $-\text{COOR}_3$ 일 수 있고;

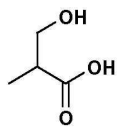
- [0044]  $\text{R}_{10}$  및  $\text{R}_{11}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬 및  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

- [0045]  $\text{R}_{10}$  및  $\text{R}_{11}$ 은 인접한 N과 함께 취해져 사이클  을 형성하고;

- [0046]  $\text{R}_{12}$ 는  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬-OH;  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{COR}_7$ ,  $-\text{COONR}_{22}\text{R}_{23}$ ,  $-\text{SOR}_7$ ,

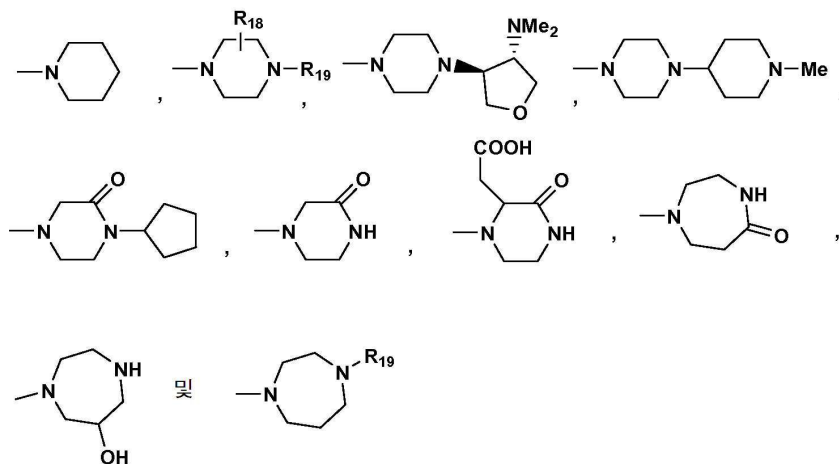
및  $-\text{SONR}_{24}\text{R}_{25}$ 의 군으로부터 선택되고;

[0047]  $\text{R}_{13}$  및  $\text{R}_{14}$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_3$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬-



$\text{Q}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬- $\text{Q}_3$  및 의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0048]  $\text{R}_{13}$  및  $\text{R}_{14}$ 는 인접한 N과 함께 취해져



[0049] 의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

[0050]  $\text{Q}_3$ 는 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ ,  $-\text{CONR}_2\text{R}_2$ ,  $-\text{COOR}_2$ ,  $-\text{OR}_2$ , 및  $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0051]  $\text{R}_{15}$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_3$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬- $\text{Q}_3$  및  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬- $\text{Q}_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0052]  $\text{R}_{16}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{NR}_2\text{R}_2$ , 및  $-\text{COOR}_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0053]  $\text{R}_{17}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{COOR}_3$ , 및 아릴의 군으로부터 선택되고;

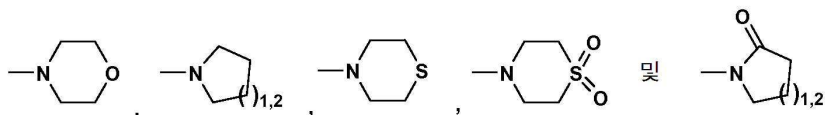
[0054]  $\text{R}_{18}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{COOR}_2$  및  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{COOR}_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0055]  $\text{R}_{19}$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_4$ ,  $-\text{COR}_3$ , 및  $-\text{COOR}_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0056]  $\text{Q}_4$ 는  $-\text{NR}_2\text{R}_2$  및  $-\text{OR}_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0057]  $\text{R}_{20}$  및  $\text{R}_{21}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬- $\text{OR}_2$ , 및  $-\text{COR}_3$ 의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

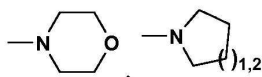
[0058]  $\text{R}_{20}$  및  $\text{R}_{21}$ 은 인접한 N과 함께 취해져

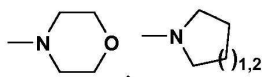


[0059] 의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고,

[0060] 단,  $\text{R}_{20}$  또는  $\text{R}_{21}$  중 단 하나만이  $-\text{COR}_3$ 일 수 있고;

[0061]  $\text{R}_{22}$  및  $\text{R}_{23}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬, 및  $-\text{C}_{1-6}$  사이클로알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,



- [0062]  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 인접한 N과 함께 취해져 의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고;
- [0063]  $R_{24}$  및  $R_{25}$ 는 -H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  알킬- $Q_5$ ,  $-C_{1-6}$  사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴의 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0064]  $Q_5$ 는 할로젠 및  $SO_2R_3$ 의 군으로부터 선택된다.
- [0065] 추가 구체예에서, 화학식 I 및 II의 화합물의 군으로부터 선택되는 항바이러스 유효량의 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 바이러스에 감염된 상기 포유동물을 치료하는 방법으로서, 특히 상기 바이러스가 HIV인, 방법이 제공된다. 임의로, 화학식 I 및 II의 화합물은 (a) AIDS 항바이러스 작용제; (b) 항감염제; (c) 면역조절제; 및 (d) HIV 침입 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 항바이러스 유효량의 또 다른 AIDS 치료제와 함께 투여될 수 있다.
- [0066] 본 발명의 또 다른 구체예는 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제를, 임의로 (a) AIDS 항바이러스 작용제; (b) 항감염제; (c) 면역조절제; 및 (d) HIV 침입 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 또 다른 AIDS 치료제와 함께 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0067] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본원의 화학식 I 및 II의 화합물을 제조하기 위한 하나 이상의 방법이 제공된다.
- [0068] 본원의 화학식 I 및 II의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체 화합물이 또한 본원에 제공된다.
- [0069] 본 발명은 상기, 및 이후에 설명되는 다른 중요한 목적에 관한 것이다.
- [0070] 구체예의 상세한 설명
- [0071] 본원에서 사용되는 단수 형태는 문맥에서 달리 명백하게 지시되지 않는 한 복수 대상을 포함한다.
- [0072] 본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 지녀 부분입체이성질체의 혼합물로서 발생할 수 있으므로, 본 설명은 화학식 I 및 II의 화합물의 개개의 부분입체이성질체 형태 외에 이의 혼합물을 포함한다.
- [0073] 정의
- [0074] 출원에서 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어 중 하나 이상이 본원에서 이용될 수 있고, 다음의 의미를 지닐 것이다:
- [0075] "H"는 수소, 및 이의 동위원소, 예컨대 중수소를 의미한다.
- [0076] 본원 및 청구범위에서 사용되는 용어 " $C_{1-6}$  알킬"은 (달리 언급되지 않는 한) 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 아밀, 헥실 등과 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다.
- [0077] " $C_1-C_4$  플루오로알킬"은 F-치환된  $C_1-C_4$  알킬을 의미하고, 이 때 적어도 하나의 H 원자는 F 원자로 치환되고, 각각의 H 원자는 F 원자에 의해 독립적으로 치환될 수 있으며;
- [0078] "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 요오드 또는 불소를 의미한다.
- [0079] "아릴" 또는 "Ar" 기는 완전히 컨주게이션된 파이-전자 시스템을 갖는 전부 탄소 모노사이클릭 또는 융합된-고리 폴리사이클릭(즉, 탄소 원자의 인접한 쌍을 공유하는 고리) 기를 의미한다. 아릴기의 예는 비제한적으로 페닐, 나프탈레닐 및 안트라세닐이다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클옥시, 티오하이드록시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클옥시, 시아노, 할로젠, 니트로, 카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, C-아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 트리할로메틸, 우레이도, 아미노 및  $-NR^xR^y$ 로부터 선택되는 하나 이상이다(여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 카르보닐, C-카르복시, 설포닐, 트리할로메틸, 및 조합된 5- 또는 6원 헤테로알리사이클릭 고리로부터 독립적으로 선택된다).
- [0080] "헤테로아릴" 기는 질소, 산소 및 황의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 고리(들)에 갖고, 추가로, 완



전히 컨쥬게이션된 파이-전자 시스템을 갖는 모노사이클릭 또는 융합된 고리(즉, 원자의 인접한 쌍을 공유하는 고리)를 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, 헤테로아릴기는 헤테로아릴기 내의 탄소 또는 질소 원자에서 부착될 수 있다. 헤테로아릴이라는 용어는 모 헤테로아릴의 N-옥사이드가 당 분야에 공지된 대로 화학적으로 실행가능한 것이라면 그러한 N-옥사이드를 포함하려는 것임이 주목되어야 한다. 헤테로아릴기의 예는 비제한적으로 푸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피라닐, 테트라하이드로피라닐, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈카졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 피라지닐, 디아지닐, 피라진, 트리아지닐, 테트라지닐, 및 테트라졸릴이다. 치환되는 경우, 치환되는 기(들)는 바람직하게는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클옥시, 티오알콕시, 티오하이드록시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클옥시, 시아노, 할로젠, 니트로, 카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, C-아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 트리할로메틸, 우레이도, 아미노, 및  $-NR^xR^y$ 로부터 선택되는 하나 이상이다(여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는 상기 정의된 바와 같다).

[0081] "헤테로알리사이클릭" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 고리(들)에 갖는 모노사이클릭 또는 융합된 고리기를 의미한다. 고리는 결합의 안정한 분배를 제공하는 것들로부터 선택되고 존재하지 않을 시스템을 포함하려는 것이 아니다. 고리는 또한 하나 이상의 이중 결합을 지닐 수 있다. 그러나, 고리는 완전히 컨쥬게이션된 파이-전자 시스템을 갖지 않는다. 헤테로알리사이클릭기의 예는 비제한적으로 아제티디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 이미다졸리닐, 티아졸리디닐, 티아졸리디닐, 3-피롤리딘-1-일, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 이의 S 옥사이드 및 테트라하이드로피라닐이다. 치환되는 경우, 치환되는 기(들)는 바람직하게는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클옥시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클옥시, 시아노, 할로젠, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 트리할로메탄설포아미도, 트리할로메탄설포닐, 실릴, 구아닐, 구아니디노, 우레이도, 포스포닐, 아미노 및  $-NR^xR^y$ 로부터 선택되는 하나 이상이다(여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는 상기 정의된 바와 같다).

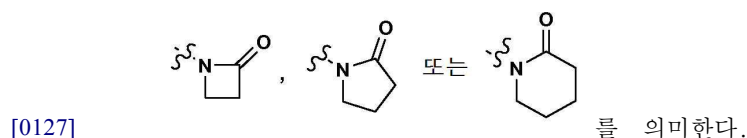
[0082] "알킬" 기는 직쇄 및 분지쇄 기를 포함하는 포화된 지방족 탄화수소를 의미한다. 바람직하게는, 알킬기는 1 내지 20개 탄소 원자를 갖는다(수치 범위, 예컨대 "1-20"이 본원에서 언급될 때마다, 이는 작용기, 이 경우에는 알킬기가 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자, 등 및 20개를 포함하는 최대 20개 탄소 원자를 함유할 수 있음을 의미한다). 보다 바람직하게는, 이것은 1 내지 10개 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬이다. 가장 바람직하게는, 이것은 1 내지 4개 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이다. 알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기(들)는 바람직하게는 트리할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클옥시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클옥시, 시아노, 할로, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 트리할로메탄설포아미도, 트리할로메탄설포닐, 및 조합된 5- 또는 6원 헤테로알리사이클릭 고리로부터 개별적으로 선택되는 하나 이상이다.

[0083] "사이클로알킬" 기는 전부-탄소 모노사이클릭 또는 융합된 고리(즉, 탄소 원자의 인접한 쌍을 공유하는 고리)기를 의미하고, 여기서 하나 이상의 고리는 완전히 컨쥬게이션된 파이-전자 시스템을 갖지 않는다. 사이클로알킬기의 예는 비제한적으로 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐 및 아다만탄이다. 사이클로알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클옥시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클옥시, 시아노, 할로, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 트리할로메탄설포아미도, 트리할로메탄설포닐, 실릴, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 포스포닐, 아미노 및 상기 정의된 바와 같은  $R^x$  및  $R^y$ 를 갖는  $-NR^xR^y$ 로부터 개별적으로 선택되는 하나 이상이다.

- [0084] "알케닐" 기는 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.
- [0085] "알킬닐" 기는 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.
- [0086] "하이드록시" 기는 -OH 기를 의미한다.
- [0087] "알콕시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 -O-알킬 및 -O-사이클로알킬기 둘 모두를 의미한다.
- [0088] "아릴옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴기 둘 모두를 의미한다.
- [0089] "헤테로아릴옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 갖는 헤테로아릴-O- 기를 의미한다.
- [0090] "헤테로알리사이클옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로알리사이클릭을 갖는 헤테로알리사이클릭-O- 기를 의미한다.
- [0091] "티오하이드록시" 기는 -SH 기를 의미한다.
- [0092] "티오알콕시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 S-알킬 및 -S-사이클로알킬기 둘 모두를 의미한다.
- [0093] "티오아릴옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 -S-아릴 및 -S-헤테로아릴기 둘 모두를 의미한다.
- [0094] "티오헤테로아릴옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 갖는 헤테로아릴-S- 기를 의미한다.
- [0095] "티오헤테로알리사이클옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로알리사이클릭을 갖는 헤테로알리사이클릭-S- 기를 의미한다.
- [0096] "카르보닐" 기는 -C(=O)-R" 기를 의미하고, 여기서 R"은 각각 본원에 정의된 바와 같은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로알리사이클릭(고리 탄소를 통해 결합됨)의 군으로부터 선택된다.
- [0097] "알데하이드" 기는 R"이 수소인 카르보닐기를 의미한다.
- [0098] "티오카르보닐" 기는 -C(=S)-R" 기를 의미하고, R"는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0099] "케토" 기는 -CC(=O)C- 기를 의미하고, 여기서 C=O의 어느 한 측 또는 양 측 상의 탄소는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 또는 헤테로알리사이클릭기의 탄소일 수 있다.
- [0100] "트리할로메탄카르보닐" 기는 상기 Z가 할로젠인  $Z_3CC(=O)-$  기를 의미한다.
- [0101] "C-카르복시" 기는 R"가 본원에 정의된 바와 같은 -C(=O)O-R" 기를 의미한다.
- [0102] "O-카르복시" 기는 R"가 본원에 정의된 바와 같은  $R"C(O)O-$  기를 의미한다.
- [0103] "카르복실산" 기는 R"가 수소인 C-카르복시기를 의미한다.
- [0104] "트리할로메틸" 기는 Z가 본원에 정의된 바와 같은 할로젠기인 -CZ<sub>3</sub> 기를 의미한다.
- [0105] "트리할로메탄설폰닐" 기는 상기 정의된 바와 같은 Z를 갖는  $Z_3CS(=O)_2-$  기를 의미한다.
- [0106] "트리할로메탄설폰아미도" 기는 Z가 상기 정의된 바와 같고 R<sup>x</sup>가 H 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬인  $Z_3CS(=O)_2NR^x-$  기를 의미한다.
- [0107] "설퍼닐" 기는 R"가 (C<sub>1-6</sub>)알킬인 -S(=O)-R" 기를 의미한다.
- [0108] "설폰닐" 기는 R"가 (C<sub>1-6</sub>)알킬인 -S(=O)<sub>2</sub>R" 기를 의미한다.
- [0109] "S-설폰아미도" 기는 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 독립적으로 H 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬인 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>를 의미한다.
- [0110] "N-설폰아미도" 기는 R<sub>x</sub>가 H 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬인 R"S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>- 기를 의미한다.



- [0111] "O-카르바밀" 기는  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $-OC(=O)NR^xR^y$  기를 의미한다.
- [0112] "N-카르바밀" 기는  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $R^xOC(=O)NR^y$  기를 의미한다.
- [0113] "O-티오카르바밀" 기는  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $-OC(=S)NR^xR^y$  기를 의미한다.
- [0114] "N-티오카르바밀" 기는  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $R^xOC(=S)NR^y$  기를 의미한다.
- [0115] "아미노" 기는  $-NH_2$  기를 의미한다.
- [0116] "C-아미도" 기는  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $-C(=O)NR^xR^y$  기를 의미한다.
- [0117] "C-티오아미도" 기는  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $-C(=S)NR^xR^y$  기를 의미한다.
- [0118] "N-아미도" 기는  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $R^xC(=O)NR^y$  기를 의미한다.
- [0119] "우레이도" 기는  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^{y2}$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$  기를 의미한다.
- [0120] "구아니디노" 기는  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^{y2}$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$  기를 의미한다.
- [0121] "아미디노" 기는  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $R^xR^yNC(=N)-$  기를 의미한다.
- [0122] "시아노" 기는  $-CN$  기를 의미한다.
- [0123] "실릴" 기는 R가  $(C_{1-6})$ 알킬 또는 페닐인  $-Si(R)_3$ 을 의미한다.
- [0124] "포스포닐" 기는  $R^x$ 가  $(C_{1-6})$ 알킬인  $P(=O)(OR^x)_2$ 를 의미한다.
- [0125] "하이드라지노" 기는  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^{y2}$ 가 독립적으로 H 또는  $(C_{1-6})$ 알킬인  $-NR^xNR^yR^{y2}$  기를 의미한다.
- [0126] "4, 5, 또는 6원 고리 사이클릭 N-락탐" 기는

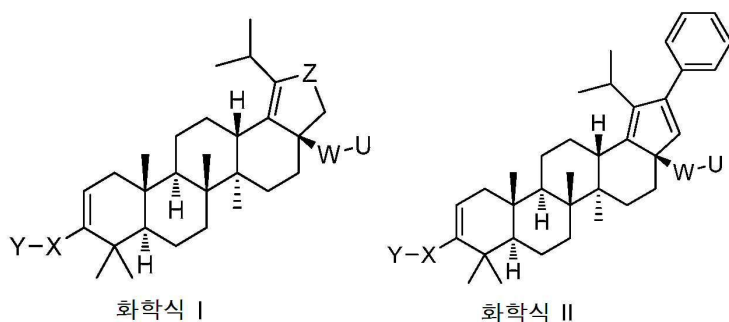


- [0128] "스피로" 기는 단 하나의 원자를 통해 연결된 고리를 갖는 바이사이클릭 유기기이다. 고리는 자연에서 상이하거나 동일할 수 있다. 연결 원자는 또한 스피로원자, 대부분 종종 사차 탄소("스피로 탄소")라고 불린다.
- [0129] "옥소스피로" 또는 "옥사스피로" 기는 바이사이클릭 고리 구조 내에 함유된 산소를 갖는 스피로 기이다. "디옥소스피로" 또는 "디옥사스피로" 기는 바이사이클릭 고리 구조 내에 2개의 산소를 갖는다.
- [0130] 임의의 2개의 인접한 R 기는 조합되어 초기에 그러한 R 기를 지니는 고리에 융합된 추가적인 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.
- [0131] 헤테로아릴 시스템의 질소 원자는 "헤테로아릴 고리 이중 결합에 참여"할 수 있고, 이는 5원 고리 헤테로아릴기를 포함하는 2개의 호변이성질체 구조에서 이중 결합의 형태를 의미함이 공지되어 있다. 이는 당 분야의 화학자들에 의해 잘 이해되는 바와 같이 질소가 치환될 수 있는지 여부를 결정한다. 본 발명의 설명 및 청구범위는 화학 결합의 공지된 일반적인 원리에 기반한다. 청구범위는 문헌에 기반하여 불안정하거나 존재할 수 없는 것으로 알려진 구조를 포함하지 않는 것으로 이해된다.
- [0132] 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 프로드럭은 본 발명의 범위 내에 있다. 본원 및 청구범위에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 무독성 염기 부가염을 포함하고자 한다. 적합한 염은 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄설폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 설펜산, 시트르산, 말레산,

푸마르산, 소르브산, 아코니트산, 살리실산, 프탈산 등과 같은 유기산 및 무기산으로부터 유래되는 것들을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 또한 암모늄과 같은 반대이온과 산성기의 염, 예컨대 카르복실레이트, 알칼리 금속염, 특히 소듐 또는 포타슘, 알칼리 토금속염, 특히 칼슘 또는 마그네슘, 및 저급 알킬아민(메틸아민, 에틸아민, 사이클로헥실아민 등) 또는 치환된 저급 알킬아민(예컨대, 하이드록실-치환된 알킬아민, 예컨대 디에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄)과 같은 적합한 유기염기, 또는 피페리딘 또는 모르폴린과 같은 염기와의 염을 포함하고자 한다.

[0133] 상기 언급된 대로, 본 발명의 화합물은 또한 "프로드럭"을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "프로드럭"은 용어 "프로드럭 에스테르" 및 용어 "프로드럭 에테르" 둘 모두를 포함한다.

[0134] 상기 개시된 대로, 본 발명은 하기 화학식 I 및 II의 화합물로부터 선택되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0135] ;

[0136] 상기 식에서, X는 페닐, 헤테로아릴, C<sub>4-8</sub> 사이클로알킬, C<sub>4-8</sub> 사이클로알케닐, C<sub>4-9</sub> 스피로사이클로알킬, C<sub>4-9</sub> 스피로사이클로알케닐, C<sub>4-8</sub> 옥사사이클로알킬, C<sub>6-8</sub> 디옥사사이클로알케닐, C<sub>6-9</sub> 옥사스피로사이클로알킬, 및 C<sub>6-9</sub> 옥사스피로사이클로알케닐 고리의 군으로부터 선택되고;

[0137] 추가로 X는 A로 치환되며, 여기서 A는 -H, -할로, -하이드록실, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알콕시, -C<sub>1-6</sub> 할로알킬, -CN, -NR<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 및 -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q의 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원이고;

[0138] Q는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR<sub>2</sub>, -COOR<sub>3</sub>, -NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 및 -CONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0139] R<sub>2</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -아릴치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

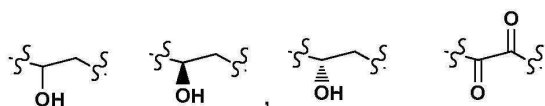
[0140] Y는 -COOR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬-COOR<sub>2</sub>, -C<sub>2-6</sub> 알케닐-COOR<sub>2</sub>, -C<sub>2-6</sub> 알키닐-COOR<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-COOR<sub>2</sub>, -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -COOR<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-COOR<sub>2</sub>, -NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(O)R<sub>2</sub>, 테트라졸, 및 -CONHOH의 군으로부터 선택되고,

[0141] n은 1-6이고;

[0142] R<sub>3</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0143] W는 부재하거나, -CO- 또는

[0144] -C<sub>2-6</sub> 알킬-, -C<sub>2-6</sub> 알킬-CO-, -C<sub>2-6</sub> 알케닐-, -C<sub>2-6</sub> 알케닐-CO-, 및 -헤테로아릴-의 군으로부터 선택되거나;

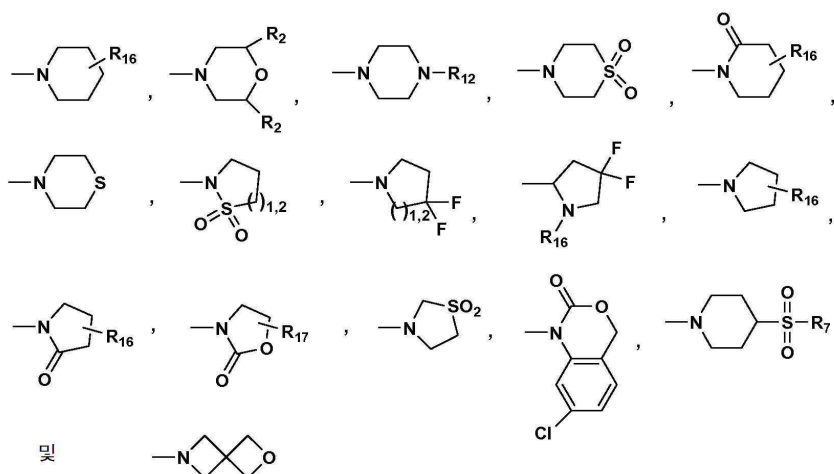


[0145] 의 군으로부터 선택되고;

[0146] U는 -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> 및 OR<sub>2</sub>로부터 선택되고,

[0147] 단, W가 부재할 때, U는 OR<sub>2</sub>일 수 없고;


- [0148] Z는  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{R}_{24}$ , 및  $-\text{CH}-\text{NHR}_{24}$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0149]  $\text{R}_4$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}(\text{OR}_3)_2-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_1$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬- $\text{Q}_1$ , 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COCOR}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ , 및  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0150]  $\text{Q}_1$ 은 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}_2$ ,  $-\text{COOR}_2$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$  및  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0151]  $\text{R}_5$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬치환된 알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{COR}_{10}$ ,  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COCOR}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  및  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0152] 단, W가 CO일 때,  $\text{R}_4$  또는  $\text{R}_5$ 는  $\text{COR}_6$  또는  $\text{COCOR}_6$ 일 수 없고;
- [0153]  $\text{R}_4$  또는  $\text{R}_5$  중 단 하나만이  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COCOR}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  및  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택될 수 있음을 추가 단서로 하며;
- [0154]  $\text{R}_6$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬-치환된알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  치환된사이클로알킬- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬-치환된알킬- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬- $\text{Q}_2$ , 아릴- $\text{Q}_2$ ,  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ , 및  $-\text{OR}_{15}$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0155]  $\text{Q}_2$ 는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{OR}_2$ ,  $-\text{COOR}_2$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{CONHSO}_2\text{R}_3$ , 및  $-\text{CONHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 의 군으로부터 선택되고;
- [0156]  $\text{R}_7$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{CF}_3$ , 아릴, 및 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;
- [0157]  $\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{Q}_2$ , 및  $-\text{COOR}_3$ 의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0158]  $\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는 인접한 N과 함께 취해져



- [0159] 의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고,

- [0160] 단,  $\text{R}_8$  또는  $\text{R}_9$  중 단 하나만이  $-\text{COOR}_3$ 일 수 있고;

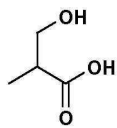
- [0161]  $\text{R}_{10}$  및  $\text{R}_{11}$ 은  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬 및  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

- [0162]  $\text{R}_{10}$  및  $\text{R}_{11}$ 은 인접한 N과 함께 취해져 사이클  을 형성하고;

- [0163]  $\text{R}_{12}$ 는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{OH}$ ;  $-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{C}_{1-6}$  치환된 알킬,  $-\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬,  $-\text{COR}_7$ ,  $-\text{COONR}_{22}\text{R}_{23}$ ,

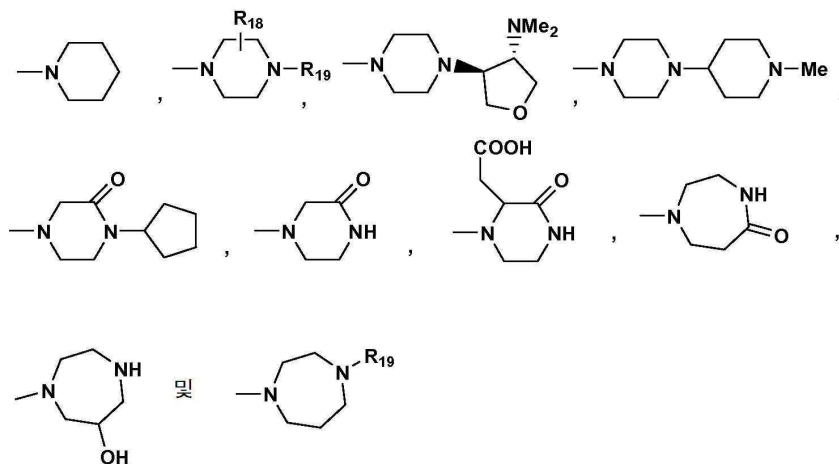
-SOR<sub>7</sub>, 및 -SONR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0164] R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>3</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬-



Q<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬-Q<sub>3</sub> 및 의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0165] R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub>는 인접한 N과 함께 취해져



[0166] 의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

[0167] Q<sub>3</sub>는 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -OR<sub>2</sub>, 및 -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0168] R<sub>15</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>3</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬-Q<sub>3</sub> 및 -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬-Q<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0169] R<sub>16</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, 및 -COOR<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0170] R<sub>17</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -COOR<sub>3</sub>, 및 아릴의 군으로부터 선택되고;

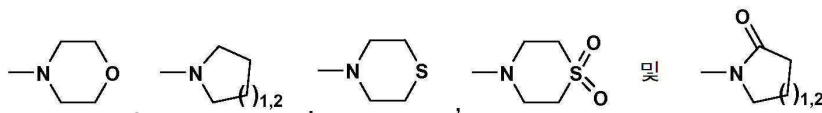
[0171] R<sub>18</sub>은 -H, -COOR<sub>2</sub> 및 -C<sub>1-6</sub> 알킬-COOR<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0172] R<sub>19</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>4</sub>, -COR<sub>3</sub>, 및 -COOR<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0173] Q<sub>4</sub>는 -NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 및 -OR<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0174] R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬-OR<sub>2</sub>, 및 -COR<sub>3</sub>의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

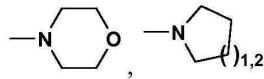
[0175] R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 인접한 N과 함께 취해져



[0176] 의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고,

[0177] 단, R<sub>20</sub> 또는 R<sub>21</sub> 중 단 하나만이 -COR<sub>3</sub>일 수 있고;

[0178] R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, 및 -C<sub>1-6</sub> 사이클로알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되거나,



[0179]  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 인접한 N과 함께 취해져 , 의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성하고;

[0180]  $R_{24}$  및  $R_{25}$ 는 -H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  알킬- $Q_5$ ,  $-C_{1-6}$  사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0181]  $Q_5$ 는 할로젠 및  $SO_2R_3$ 의 군으로부터 선택된다.

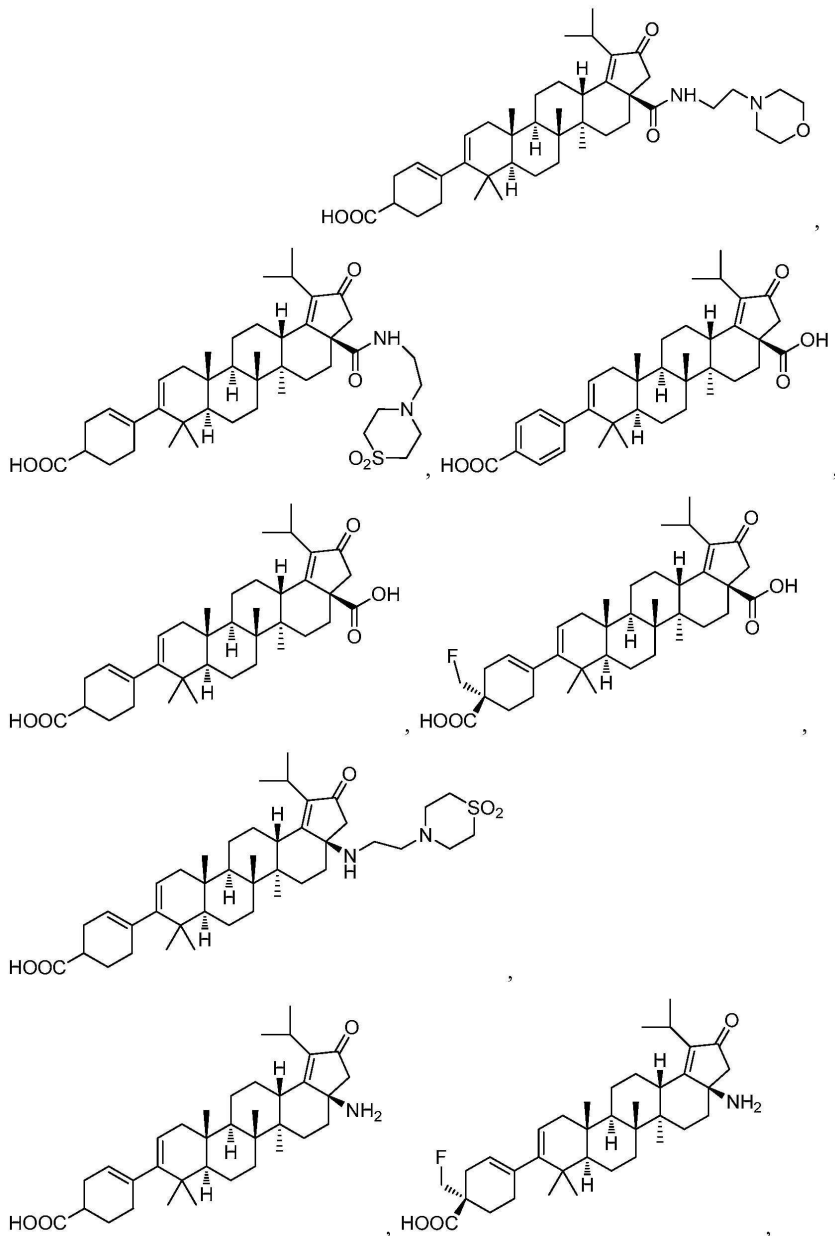
[0182] 본 발명의 바람직한 구체예에서, X는 페닐이거나  $C_{4-8}$  사이클로알케닐이다. X가  $C_{4-8}$  사이클로알케닐일 때,  $C_6$  사이클로알케닐인 것이 바람직하다.

[0183] Y는  $-COOH$ 인 것이 또한 바람직하다.

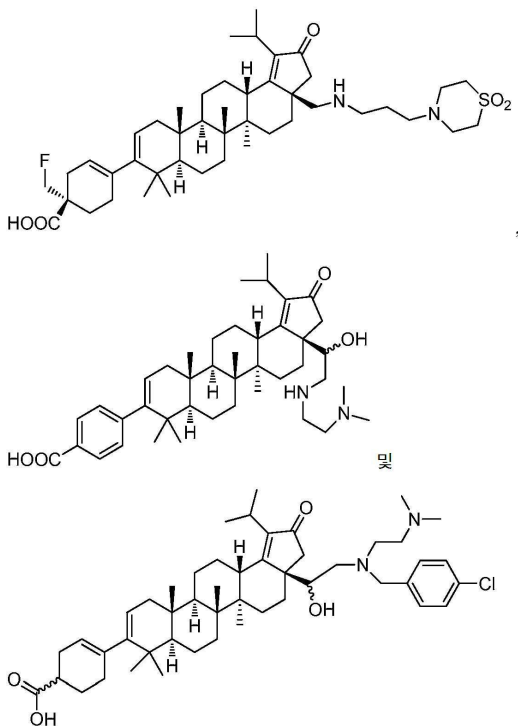
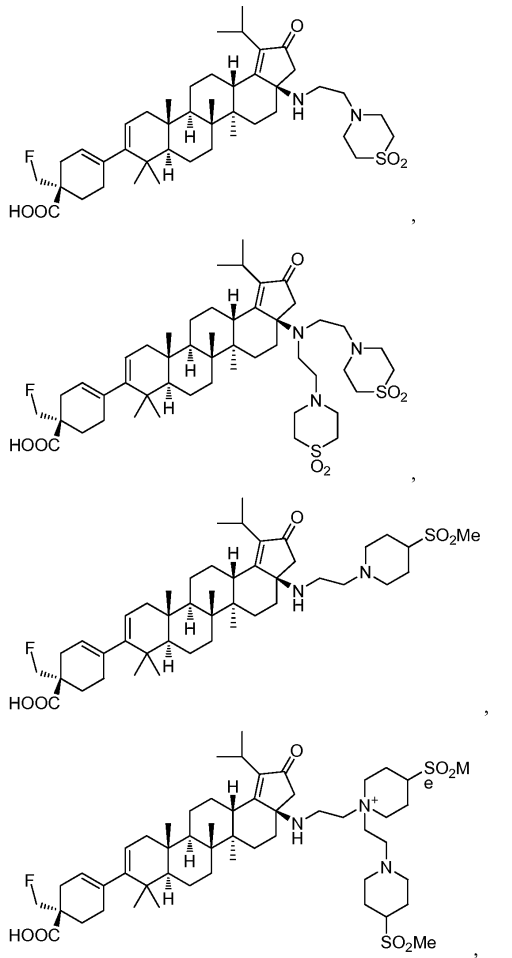
[0184] A는  $-C_{1-6}$  할로알킬인 것이 추가로 바람직하다. 할로는 바람직하게는 -플루오로이다.

[0185] 추가 구체예에서, Z는  $-CO-$ 인 것이 바람직하다.

[0186] 바람직한 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 본 발명의 일부로서 하기 화합물을 포함한다:



[0187]



[0190] 상기 화합물은 부분입체이성질체의 혼합물, 및 2개의 개별적인 부분입체이성질체를 나타낸다. 특정 구체예에서, 특정 부분입체이성질체 중 하나가 특히 바람직할 수 있다.

[0191] 상기 기재된 모든 다양한 구체예에 따른 본 발명의 화합물은 경구적, 비경구적(피하 주사, 정맥내, 근내, 흉골

내 주사 또는 주입 기술), 흡입 분무에 의해, 또는 직장으로, 및 다른 수단에 의해, 당업자에게 이용가능한 무독성의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 및 희석제를 함유하는 투여 단위 제형으로 투여될 수 있다. 하나 이상의 애췌번트가 또한 포함될 수 있다.

[0192] 따라서, 본 발명에 따르면, HIV 감염 및 AIDS와 같은 바이러스 감염을 치료하기 위한 치료 방법 및 약학적 조성물이 추가로 제공된다. 치료는 항바이러스 유효량의 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 함유하는 약학적 조성물을 그러한 치료가 필요한 환자에 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "항바이러스 유효량"은 의미있는 환자 이익, 즉, HIV 감염의 억제제를 특징으로 하는 급성 병태의 억제, 개선 또는 치유를 나타내는데 충분한 조성물 및 방법의 각 활성 성분의 총 양을 의미한다. 단독으로 투여되는 개별적인 활성 성분은 적용될 때, 이 용어는 그 성분 단독을 의미한다. 조합물에 적용될 때, 이 용어는, 조합하여, 연속으로 또는 동시에 투여되든지 간에, 치료 효과를 발생시키는 활성 성분의 조합된 양을 의미한다. 본원 및 청구범위에서 사용된 용어 "치료하다, 치료하는, 치료"는 HIV 감염과 연관된 질환 및 병태의 예방, 억제, 개선 및/또는 치유를 의미한다.

[0193] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여가능한 현탁액 또는 정제; 뿐만 아니라 비내 스프레이, 주사가능한 멸균 제조물, 예를 들어, 주사가능한 멸균 수성 또는 유성 현탁액 또는 좌제의 형태일 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제는 약학적 조성물에 활용될 수 있고, 약학적 제조 분야에 활용되는 것들이다.

[0194] 현탁액으로서 경구 투여될 때, 이러한 조성물은 약학적 제형화의 분야에 통상적으로 공지된 기술에 따라 제조되고 당 분야에 공지된 벌크 전달용 미세결정질 셀룰로스, 현탁제로서 알긴산 또는 소듐 알기네이트, 점도 향상제로서 메틸셀룰로스, 및 감미제/향미제를 함유할 수 있다. 즉시 방출 정제로서, 이러한 조성물은 당 분야에 공지된 미세결정질 셀룰로스, 디칼슘 포스페이트, 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제, 및 윤활제를 함유할 수 있다.

[0195] 주사가능한 용액 또는 현탁액은 적합한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액 또는 등장성 소듐 클로라이드 용액, 또는 적합한 분산 또는 습윤 및 현탁제, 예컨대 멸균, 무자극, 고정유, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세라이드, 및 지방산, 예를 들어 올레산을 이용하여, 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0196] 본원에 개시된 화합물은, 일반적으로 수 일, 수 주, 수 개월, 또는 심지어 수 년과 같은 연장된 기간 동안, 분할된 용량으로 약 1 내지 100 mg/체중 kg의 투여량 범위로 인간에 경구 투여될 수 있다. 한 바람직한 투여량 범위는 경구로 분할된 용량으로 약 1 내지 10 mg/체중 kg이다. 또 다른 바람직한 투여량 범위는 분할된 용량으로 약 1 내지 20 mg/체중 kg이다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 투여량의 특정 용량 수준 및 빈도는 다양할 수 있으며, 이용된 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배설률, 약물 조합물, 특정 병태의 중증도, 및 숙주가 받고 있는 치료를 포함하는 다양한 인자들에 의존할 것임이 이해될 것이다.

[0197] 본원에 개시된 화학식 I 및 II의 화합물과 함께 AIDS의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 작용제의 조합물이 또한 본원에서 고려된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은, 유효량의 AIDS 항바이러스제, 면역조절제, 항감염제, 또는 백신, 예컨대 하기 비제한적인 표의 것들과 함께, 노출 전 및/또는 노출 후의 기간이든지 간에, 효과적으로 투여될 수 있다.

[0198] 항바이러스제

[0199] 약물명제조업체적응증

[0200] 097 Hoechst/Bayer HIV 감염,

[0201] AIDS, ARC

[0202] (비뉴클레오시드

[0203] 역전사 효소(RT) 억제제)

[0204] 암프레나버 Glaxo Wellcome HIV 감염,

[0205] 141 W94 AIDS, ARC

[0206] GW 141 (프로테아제 억제제)

- [0207] 아바카버 (1592U89) Glaxo Wellcome HIV 감염,
- [0208] GW 1592 AIDS, ARC
- [0209] (RT 억제제)
- [0210] 아세만난 Carrington Labs ARC
- [0211] (Irving, TX)
- [0212] 아시클로버 Burroughs Wellcome HIV 감염, AIDS,
- [0213] ARC
- [0214] AD-439 Tanox Biosystems HIV 감염, AIDS,
- [0215] ARC
- [0216] AD-519 Tanox Biosystems HIV 감염, AIDS,
- [0217] ARC
- [0218] 아데포버 디피복실 Gilead Sciences HIV 감염
- [0219] AL-721 Ethigen ARC, PGL
- [0220] (Los Angeles, CA) HIV 양성, AIDS
- [0221] 알파 인터페론 Glaxo Wellcome 카포시 육종,
- [0222] 레트로버와 함께 HIV
- [0223] 안사마이신 Adria Laboratories ARC
- [0224] LM 427 (Dublin, OH)
- [0225] Erbamont
- [0226] (Stamford, CT)
- [0227] pH 불안정 Advanced Biotherapy AIDS, ARC
- [0228] 알파 이상 Concepts
- [0229] 인터페론을 (Rockville, MD)
- [0230] 중화시키는 항체
- [0231] AR177 Aronex Pharm HIV 감염, AIDS,
- [0232] ARC
- [0233] 베타-플루오로-ddA Nat'l Cancer Institute AIDS-관련 질환
- [0234] BMS-234475 Bristol-Myers Squibb/ HIV 감염,
- [0235] (CGP-61755) Novartis AIDS, ARC
- [0236] (프로테아제 억제제)
- [0237] CI-1012 Warner-Lambert HIV-1 감염
- [0238] 시도포버 Gilead Science CMV 망막염,
- [0239] 헤르페스, 유두종바이러스
- [0240] 커들란 설페이트 AJI Pharma USA HIV 감염
- [0241] 사이토메갈로바이러스 MedImmune CMV 망막염
- [0242] 면역 글로빈



- [0243] 사이토벤 Syntex 시력 위협
- [0244] 간시클로버 CMV
- [0245] 주위 CMV
- [0246] 망막염
- [0247] 다루나버 Tibotec- J & J HIV 감염, AIDS, ARC
- [0248] (프로테아제 억제제)
- [0249] 텔라비리딘 Pharmacia-Upjohn HIV 감염,
- [0250] AIDS, ARC
- [0251] (RT 억제제)
- [0252] 텍스트란 설페이트 Ueno Fine Chem. AIDS, ARC, HIV
- [0253] Ind. Ltd. (Osaka, Japan) 양성
- [0254] 무증상
- [0255] ddC Hoffman-La Roche HIV 감염, AIDS,
- [0256] 디데옥시시티딘 ARC
- [0257] ddI Bristol-Myers Squibb HIV 감염, AIDS,
- [0258] 디데옥시이노신 ARC;ZT/d4T와 조합
- [0259] DMP-450 AVID HIV 감염,
- [0260] (Camden, NJ) AIDS, ARC
- [0261] (프로테아제 억제제)
- [0262] 에파비렌즈 Bristol Myers Squibb HIV 감염,
- [0263] (DMP 266, SUSTIVA®) AIDS, ARC
- [0264] (-)6-클로로-4-(S)- (비뉴클레오시드 RT
- [0265] 사이클로프로필에티닐- 억제제)
- [0266] 4(S)-트리플루오로-
- [0267] 메틸-1,4-디하이드로-
- [0268] 2H-3,1-벤즈옥사진-
- [0269] 2-온, STOCRINE
- [0270] EL10 Elan Corp, PLC HIV 감염
- [0271] (Gainesville, GA)
- [0272] 에트라비린 Tibotec/ J & J HIV 감염, AIDS, ARC
- [0273] (비뉴클레오시드 역전사
- [0274] 효소 억제제)
- [0275] 팜시클로버 Smith Kline 대상포진,
- [0276] 단순포진
- [0277] GS 840 Gilead HIV 감염,
- [0278] AIDS, ARC

- [0279] (역전사 효소 억제제)
- [0280] HBY097 Hoechst Marion HIV 감염,
- [0281] Roussel AIDS, ARC
- [0282] (비뉴클레오시드
- [0283] 역전사 효소 억제제)
- [0284] 하이페리신 VIMRx Pharm. HIV 감염, AIDS,
- [0285] ARC
- [0286] 재조합 인간 Triton Biosciences AIDS, 카포시
- [0287] 인터페론 베타 (Almeda, CA) 육종, ARC
- [0288] 인터페론 알파-n3 Interferon Sciences ARC, AIDS
- [0289] 인디나버 Merck HIV 감염, AIDS,
- [0290] ARC, 무증상
- [0291] HIV 양성, 또한
- [0292] AZT/ddI/ddC와 함께
- [0293] ISIS 2922 ISIS Pharmaceuticals CMV 망막염
- [0294] KNI-272 Nat'l Cancer Institute HIV-관련 질환
- [0295] 라미부딘, 3TC Glaxo Wellcome HIV 감염,
- [0296] AIDS, ARC
- [0297] (역전사 효소 억제제);
- [0298] 또한 AZT와 함께
- [0299] 로부카버 Bristol-Myers Squibb CMV 감염
- [0300] 넬피나버 Agouron HIV 감염,
- [0301] Pharmaceuticals AIDS, ARC
- [0302] (프로테아제 억제제)
- [0303] 네비라핀 Boehringer HIV 감염,
- [0304] Ingleheim AIDS, ARC
- [0305] (RT 억제제)
- [0306] 노바프렌 Novaferon Labs, Inc. HIV 억제제
- [0307] (Akron, OH)
- [0308] 캡티드 T Peninsula Labs AIDS
- [0309] 옥타캡티드 (Belmont, CA)
- [0310] 서열
- [0311] 트리소듐 Astra Pharm. CMV 망막염, HIV
- [0312] 포스포노포르메이트 Products, Inc. 감염, 다른 CMV 감염
- [0313] PNU-140690 Pharmacia Upjohn HIV 감염,
- [0314] AIDS, ARC

- [0315] (프로테아제 억제제)
- [0316] 프로부콜 Vyrex HIV 감염, AIDS
- [0317] RBC-CD4 Sheffield Med. HIV 감염,
- [0318] Tech (Houston, TX) AIDS, ARC
- [0319] 리토나버 Abbott HIV 감염,
- [0320] AIDS, ARC
- [0321] (프로테아제 억제제)
- [0322] 사퀴나버 Hoffmann- HIV 감염,
- [0323] LaRoche AIDS, ARC
- [0324] (프로테아제 억제제)
- [0325] 스타부딘; d4T Bristol-Myers Squibb HIV 감염, AIDS,
- [0326] 디데하이드로데옥시- ARC
- [0327] 티미딘
- [0328] 티프라나버 Boehringer Ingelheim HIV 감염, AIDS, ARC
- [0329] (프로테아제 억제제)
- [0330] 발라시클로버 Glaxo Wellcome Genital HSV & CMV
- [0331] 감염
- [0332] 비브라졸 Viratek/ICN 무증상 HIV
- [0333] 리바비린 (Costa Mesa, CA) 양성, LAS, ARC
- [0334] VX-478 Vertex HIV 감염, AIDS,
- [0335] ARC
- [0336] 잘시타빈 Hoffmann-LaRoche HIV 감염, AIDS,
- [0337] ARC, AZT와 함께
- [0338] 지도부딘; AZT Glaxo Wellcome HIV 감염, AIDS,
- [0339] ARC, 카포시 육종
- [0340] 다른 치료제와 함께
- [0341] 테노포버 디소프록실 Gilead HIV 감염,
- [0342] 푸마레이트 염(VIREAD®) AIDS,
- [0343] (역전사 효소 억제제)
- [0344] EMTRIVA® Gilead HIV 감염,
- [0345] (엠트리시타빈)(FTC) AIDS,
- [0346] (역전사 효소 억제제)
- [0347] COMBIVIR® GSK HIV 감염,
- [0348] AIDS,
- [0349] (역전사 효소 억제제)
- [0350] 아바카버 석시네이트 GSK HIV 감염,

- [0351] (또는 ZIAGEN®) AIDS,
- [0352] (역전사 효소 억제제)
- [0353] REYATAZ® Bristol-Myers Squibb HIV 감염
- [0354] (또는 아타자나버) AIDS, 프로테아제
- [0355] 억제제
- [0356] FUZEON® Roche/Trimeris HIV 감염
- [0357] (엔푸버타이드 또는 T-20) AIDS, 바이러스 융합
- [0358] 억제제
- [0359] LEXIVA® GSK/Vertex HIV 감염
- [0360] (또는 포스암프레나버 칼슘) AIDS, 바이러스
- [0361] 프로테아제 억제제
- [0362] SELZENTRY®
- [0363] 마라비록; (UK 427857) Pfizer HIV 감염
- [0364] AIDS, (CCR5 길항제, 개발중)
- [0365] TRIZIVIR® GSK HIV 감염
- [0366] AIDS, (3개 약물 조합물)
- [0367] Sch-417690(비크리비록) Schering-Plough HIV 감염
- [0368] AIDS, (CCR5 길항제, 개발중)
- [0369] TAK-652 Takeda HIV 감염
- [0370] AIDS, (CCR5 길항제, 개발중)
- [0371] GSK 873140 GSK/ONO HIV 감염
- [0372] (ONO-4128) AIDS, (CCR5 길항제, 개발중)
- [0373] 인테그라제 억제제 Merck HIV 감염
- [0374] MK-0518 AIDS
- [0375] 랄테그라버
- [0376] TRUVADA® Gilead 테노포버 디소프록실
- [0377] 푸마레이트 염(VIREAD®) 및
- [0378] EMTRIVA®(엠트리시타빈)의
- [0379] 조합물
- [0380] 인테그라제 억제제 Gilead/Japan Tobacco HIV 감염
- [0381] GS917/JTK-303 AIDS
- [0382] 엘비테그라버 개발중
- [0383] 삼중 약물 조합물 Gilead/Bristol-Myers Squibb 테노포버
- [0384] ATRIPLA® 디프록실 푸마레이트 염
- [0385] (VIREAD®), EMTRIVA®
- [0386] (엠트리시타빈), 및 USTIVA®

[0387]	(에파비렌즈)의 조합물	
[0388]	FESTINAVIR® Oncolys BioPharma	HIV 감염
[0389]	4'-에티닐-d4T BMS	AIDS
[0390]	개발중	
[0391]	CMX-157 Chimerix	HIV 감염
[0392]	뉴클레오티드 테노포버의	AIDS
[0393]	지질 컨쥬게이트	
[0394]	GSK1349572 GSK	HIV 감염
[0395]	인테그라제 억제제	AIDS
[0396]	돌루테그라버	
[0397]	S/GSK1265744 GSK	HIV 감염
[0398]	인테그라제 억제제	AIDS
[0399]	면역조절제	
[0400]	약물명제조업체적응증	
[0401]	AS-101 Wyeth-Ayerst	AIDS
[0402]	브로피리민 Pharmacia Upjohn	진행된 AIDS
[0403]	아세만난 Carrington Labs, Inc.	AIDS, ARC
[0404]	(Irving, TX)	
[0405]	CL246,738 Wyeth	AIDS, 카포시 육종
[0406]	Lederle Labs	
[0407]	FP-21399 Fuki ImmunoPharm	CD4+ 세포와
[0408]	HIV 융합 차단	
[0409]	감마 인터페론 Genentech	ARC, TNF (종양
[0410]	괴사 인자)와 함께	
[0411]	과립구 Genetics Institute	AIDS
[0412]	대식세포 집락 Sandoz	
[0413]	자극 인자	
[0414]	과립구 Hoechst-Roussel	AIDS
[0415]	대식세포 집락 Immunex	
[0416]	자극 인자	
[0417]	과립구 Schering-Plough	AIDS, AZT와 함께
[0418]	대식세포 집락	
[0419]	자극 인자	
[0420]	HIV 코어 입자 Rorer	혈청양성 HIV
[0421]	면역자극제	
[0422]	IL-2 Cetus	AIDS, AZT와 함께

- [0423] 인터루킨-2
- [0424] IL-2 Hoffman-LaRoche AIDS, ARC, HIV,
- [0425] 인터루킨-2 Immunex AZT와 함께
- [0426] IL-2 Chiron AIDS, CD4 세포 수
- [0427] 인터루킨-2 에서의 증가
- [0428] (aldeslukin)
- [0429] 면역 글로불린 Cutter Biological 소아 AIDS, AZT와 함께
- [0430] 정맥내 (Berkeley, CA)
- [0431] (인간)
- [0432] IMREG-1 Imreg AIDS, 카포시 육종
- [0433] (New Orleans, LA) ARC, PGL
- [0434] IMREG-2 Imreg AIDS, 카포시 육종
- [0435] (New Orleans, LA) ARC, PGL
- [0436] 이뮤티올 디에틸 Merieux Institute AIDS, ARC
- [0437] 디티오 카르바메이트
- [0438] 알파-2 Schering Plough 카포시 육종
- [0439] 인터페론 w/AZT, AIDS
- [0440] 메티오닌- TNI Pharmaceutical AIDS, ARC
- [0441] 엔케팔린 (Chicago, IL)
- [0442] MTP-PE Ciba-Geigy Corp. 카포시 육종
- [0443] 뮤라밀-트리펩티드
- [0444] 과립구 Amgen AIDS, AZT와 함께
- [0445] 집락 자극 인자
- [0446] Remune Immune Response 면역치료
- [0447] Corp.
- [0448] rCD4 Genentech AIDS, ARC
- [0449] 재조합
- [0450] 가용성 인간 CD4
- [0451] rCD4-IgG AIDS, ARC
- [0452] 하이브리드
- [0453] 재조합 Biogen AIDS, ARC
- [0454] 가용성 인간 CD4
- [0455] 인터페론 Hoffman-La Roche 카포시 육종
- [0456] 알파 2a AIDS, ARC,
- [0457] AZT와 함께
- [0458] SK&F106528 Smith Kline HIV 감염

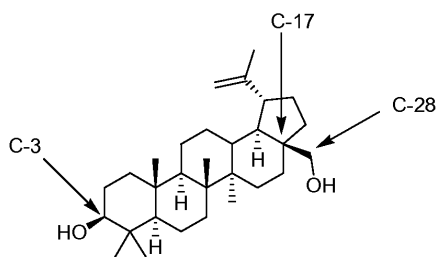
- [0459] 가용성 T4
- [0460] 티모펜틴 Immunobiology HIV 감염
- [0461] Research Institute
- [0462] (Annandale, NJ)
- [0463] 종양 괴사 Genentech ARC,
- [0464] 인자; TNF 감마 인터페론과 함께
- [0465] 항감염제
- [0466] 약물명제조업체적응증
- [0467] 프리마퀸과 Pharmacia Upjohn PCP
- [0468] 클린다마이신
- [0469] 플루코나졸 Pfizer 크립토코쿠스 뇌막염,
- [0470] 칸디다증
- [0471] 항정 Squibb Corp. 구강 칸디다증
- [0472] 니스타틴 항정 의 예방
- [0473] 오르니달 Merrell Dow PCP
- [0474] 에플로르니틴
- [0475] 펜타미딘 LyphoMed PCP 치료
- [0476] 이세티오네이트(IM&IV) (Rosemont, IL)
- [0477] 트리메토프림 항균
- [0478] 트리메토프림/설과 항균
- [0479] 피리트렉심 Burroughs Wellcome PCP 치료
- [0480] 흡입용 Fisons Corporation PCP 예방
- [0481] 펜타미딘 이세티오네이트
- [0482] 스피라마이신 Rhone-Poulenc 와포자충 설사
- [0483] 인트라코나졸- Janssen-Pharm. 히스토플라스마증;
- [0484] R51211 크립토코쿠스 뇌막염
- [0485] 트리메트렉세이트 Warner-Lambert PCP
- [0486] 다우노루비신 NeXstar, Sequus 카포시 육종
- [0487] 재조합 인간 Ortho Pharm. Corp. AZT 치료제와
- [0488] 에리트로포이에틴 함께 중증 빈혈
- [0489] 재조합 인간 Serono AIDS-관련 쇠약,
- [0490] 성장 호르몬 약액질
- [0491] 메게스트롤 아세테이트 Bristol-Myers Squibb AIDS 관련 식욕
- [0492] 부진의 치료
- [0493] 테스토스테론 Alza, Smith Kline AIDS-관련 쇠약
- [0494] 총 장관 Norwich Eaton AIDS 관련

- [0495] 영양 Pharmaceuticals 설사 및 흡수장애
- [0496] 추가로, 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 HIV 침입 억제제와 함께 사용될 수 있다. 그러한 HIV 침입 억제제의 예는 문헌[DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; and DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194 and *Inhibitions of the entry of HIV into host cells*. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461]에 논의되어 있다. 구체적으로, 화합물은 부작 억제제, 융합 억제제, 및 CCR5 또는 CXCR4 공수용체를 목표로 하는 케모카인 수용체 길항제와 함께 이용될 수 있다. HIV 부작 억제제는 또한 US 7,354,924호 및 US 7,745,625호에 개시되어 있다.
- [0497] 본 출원의 화합물과 AIDS 항바이러스제, 면역조절제, 항감염제, HIV 침입 억제제 또는 백신의 조합물의 범위는 상기 표의 목록으로 제한되지 않으며, 원칙적으로, AIDS의 치료에 유용한 임의의 약학적 조성물과의 임의의 조합물을 포함함이 이해될 것이다.
- [0498] 바람직한 조합은 본 발명의 화합물 및 HIV 프로테아제의 억제제 및/또는 HIV 역전사 효소의 비뉴클레오시드 억제제의 동시 또는 교대적인 치료이다. 조합물에서 임의의 네 번째 구성요소는 AZT, 3TC, ddC 또는 ddI와 같은 HIV 역전사 효소의 뉴클레오시드 억제제이다. HIV 프로테아제의 바람직한 억제제는 REYATAZ®(활성 성분 아타자나버). 전형적으로 300 내지 600 mg의 용량이 하루에 한 번 투여된다. 이것은 낮은 용량의 리토나버(50 내지 500mg)와 공동-투여될 수 있다. HIV 프로테아제의 또 다른 바람직한 억제제는 KALETRA®이다. HIV 프로테아제의 또 다른 유용한 억제제는 N-(2(R)-하이드록시-1-(S)-인다닐)-2(R)-페닐메틸-4-(S)-하이드록시-5-(1-(4-(3-피리딜-메틸)-2(S)-N'-(t-부틸카르복사미도)-피페라지닐))-펜탄아미드 에탄올레이트의 설페이트 염이고, 미국 특허 5,413,999호에 따라 합성되는 인디나버이다. 인디나버는 일반적으로 800 mg의 투여량으로 하루에 세 번 투여된다. 다른 바람직한 프로테아제 억제제는 넬피나버 및 리토나버이다. HIV 프로테아제의 또 다른 바람직한 억제제는 600 또는 1200 mg의 투여량으로 tid 투여되는 사퀴나버이다. HIV 역전사 효소의 바람직한 비뉴클레오시드 억제제는 에파비렌즈를 포함한다. 이러한 조합물은 HIV 감염의 확산 및 정도를 제한하는데 예상치 못한 영향을 미칠 수 있다. 바람직한 조합물은 다음 (1) 에파비렌즈와 함께 인디나버, 및, 임의로, AZT 및/또는 3TC 및/또는 ddI 및/또는 ddC; (2) 인디나버, 및 임의의 AZT 및/또는 ddI 및/또는 ddC 및/또는 3TC, 특히, 인디나버 및 AZT 및 3TC; (3) 스타부딘 및 3TC 및/또는 지도부딘; (4) 테노포버 디소프록실 푸마레이트 염 및 엠트리시타빈을 갖는 것들을 포함한다.
- [0499] 그러한 조합물에서 본 발명의 화합물(들) 및 다른 활성 작용제는 별도로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 요소는 다른 작용제(들)의 투여 전에, 동시에, 또는 이후에 투여될 수 있다.
- [0500] 일반 화학(합성 방법)
- [0501] 본 발명은 화학식 I 및 II의 화합물, 이들의 약학적 제형, 및 HIV 감염으로 고통받거나 민감한 환자에서의 이들의 용도를 포함한다. 화학식 I 및 II의 화합물은 또한 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 화학식 I 및 II의 화합물을 합성하는 절차 및 이들의 합성에 유용한 중간체는 약어 이후에 기술되어 있다.
- [0502] 약어
- [0503] 다음 약어의 대부분은 당업자에게 널리 공지된 통상적인 약어이며, 이 중 하나 이상이 본 발명의 설명 및 실시예를 통틀어 사용될 수 있다:
- [0504] RT = 실온
- [0505] BHT = 2,6-디-3차-부틸-4-하이드록시톨루엔
- [0506] CSA = 캄포르실폰산
- [0507] LDA = 리튬 디이소프로필아미드
- [0508] KHMDs = 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0509] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피
- [0510] Quant = 정량적
- [0511] TBDMS = 3차-부틸디메틸실란



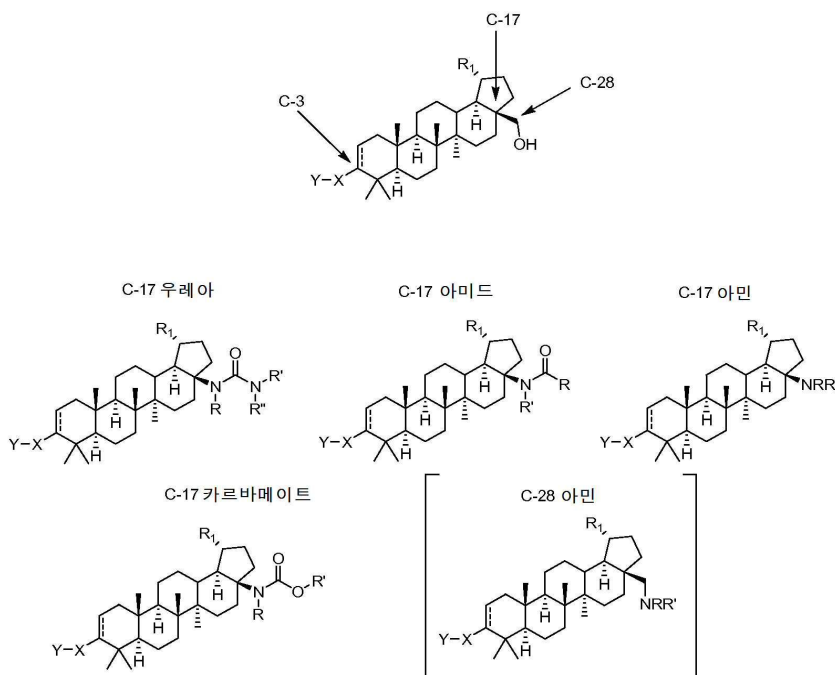
[0512]	PTFE = 폴리테트라플루오로에틸렌
[0513]	NMO = 4-메틸모르폴린-N-옥사이드
[0514]	THF = 테트라하이드로푸란
[0515]	TLC = 박층 크로마토그래피
[0516]	DCM = 디클로로메탄
[0517]	DCE = 디클로로에탄
[0518]	TFA = 트리플루오로아세트산
[0519]	LCMS = 액체 크로마토그래피 질량 분광학
[0520]	Prep = 분취용
[0521]	HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
[0522]	DAST = (디에틸아미노)황 트리플루오라이드
[0523]	TEA = 트리에틸아민
[0524]	DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민
[0525]	HATU = [O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트]
[0526]	DCC = N,N'-디사이클로헥실카르보디이미드
[0527]	DMAP = 디메틸아미노피리딘
[0528]	TMS = 트리메틸실릴
[0529]	NMR = 핵자기공명
[0530]	DPPA = 디페닐 포스포릴 아지드
[0531]	AIBN = 아조비스이소부티로니트릴
[0532]	TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드
[0533]	DMF = 디메틸포름아미드
[0534]	TBTU = O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
[0535]	Min(s) = 분(들)
[0536]	h = 시간(들)
[0537]	sat. = 포화된
[0538]	TEA = 트리에틸아민
[0539]	EtOAc = 에틸 아세테이트
[0540]	TFA = 트리플루오로아세트산
[0541]	PCC = 피리디늄 클로로크로메이트
[0542]	TLC = 박층 크로마토그래피
[0543]	Tf <sub>2</sub> NPh = (트리플루오로메틸설포닐)메탄설포나미드
[0544]	디옥산 = 1,4-디옥산
[0545]	PG = 보호기
[0546]	atm = 대기(들)

- [0547] mol = 몰(들)
- [0548] mmol= 밀리몰(들)
- [0549] mg = 밀리그램(들)
- [0550]  $\mu$ g = 마이크로그램(들)
- [0551]  $\mu$ l = 마이크로리터(들)
- [0552]  $\mu$ m= 마이크로미터(들)
- [0553] mm= 밀리미터(들)
- [0554] Rpm = 분당 회전수
- [0555] SM = 시작 물질
- [0556] TLC = 박층 크로마토그래피
- [0557] AP = 면적 비율
- [0558] Equiv. = 당량(들)
- [0559] DMP = 데스-마틴 퍼아이오디난
- [0560] TMSCl = 트리메틸실릴 클로라이드
- [0561] TBSCl = 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [0562] TBSOTf = 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트
- [0563] PhMe = 톨루엔
- [0564] PhNTf<sub>2</sub> = N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이트)
- [0565] S-Phos = 2-디사이클로헥실포스핀-2',6'-디메톡시바이페닐
- [0566] TFDO = 메틸(트리플루오로메틸)디옥시란
- [0567] TEMPO = 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐옥시
- [0568] DI = 탈이온수
- [0569] 용어 "C-3" 및 "C-28"은 IUPAC 규칙(예시적인 트리테르펜: 베틀린과 관련하여 아래에서 묘사되는 위치)에 따라 번호가 매겨진 트리테르펜 코어의 특정 위치를 언급한다:



[0570]

[0571] 반응식의 일련의 화합물 및 방법의 일반적인 설명을 언급할 때 동일한 넘버링이 유지된다.



[0572]

[0573] 실시예

[0574] 하기 실시예는 상기 일반적으로 기재된 화학식 I 및 II의 화합물의 전형적인 합성을 예시한다. 이러한 실시예는 단지 예시적인 것이며 어떠한 방식으로든 발명을 제한하려는 것이 아니다. 시약 및 출발 물질은 당업자에게 용이하게 이용가능하다.

[0575] 화학

[0576] 선택된 실시예의 전형적인 절차 및 특성화:

[0577] 달리 언급되지 않는 한, 용매 및 시약은 상업적 공급원으로부터 얻은 대로 직접 사용되었고, 반응은 질소 대기 하에 수행되었다. 플래쉬 크로마토그래피는 실리카겔 60(0.040-0.063 입자 크기; EM Science supply) 상에서 수행되었다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 Bruker DRX-500f 상에 500 MHz로 기록되었다(또는 언급된 대로 Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B, 또는 300 MHz에서의 Vzarian Gemini 300). 화학적 이동은 δ TMS = 0에 대해 δ 규모로 ppm으로 보고되었다. 다음의 내부 표준은 하기 용매에서 잔류 양성자에 대해 사용되었다: CDCl<sub>3</sub> (δ<sub>H</sub> 7.26), CD<sub>3</sub>OD (δ<sub>H</sub> 3.30), acetic-d<sub>4</sub> (아세트산 d<sub>4</sub>) (δ<sub>H</sub> 11.6, 2.07), DMSO 믹스 또는 DMSO-D<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub> (δ<sub>H</sub> 2.50 및 8.25) (비 75%:25%), 및 DMSO-D<sub>6</sub> (δ<sub>H</sub> 2.50). 다중도 패턴을 설명하기 위해 표준 두문자어가 사용되었다: s(싱글렛), br. s(브로드 싱글렛), d(더블렛), t(트리플렛), q(쿼테트), m(멀티플렛), b(브로드), app(어페런트). 커플링 상수(J)는 헤르츠이다. 모든 액체 크로마토그래피(LC) 데이터는 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 이용하여 Shimadzu LC-10AS 액체 크로마토그래피 상에 기록되며 질량 분광측정(MS) 데이터는 전기분무 모드로 LC에 대한 Micromass Platform을 이용하여 결정되었다.

[0578] LC/MS 방법:

[0579] 방법 1

[0580] 출발%B = 0, 최종%B = 2분 동안 100이 되는 구배, 100%B로 유지

[0581] 유량 = 1 mL/min

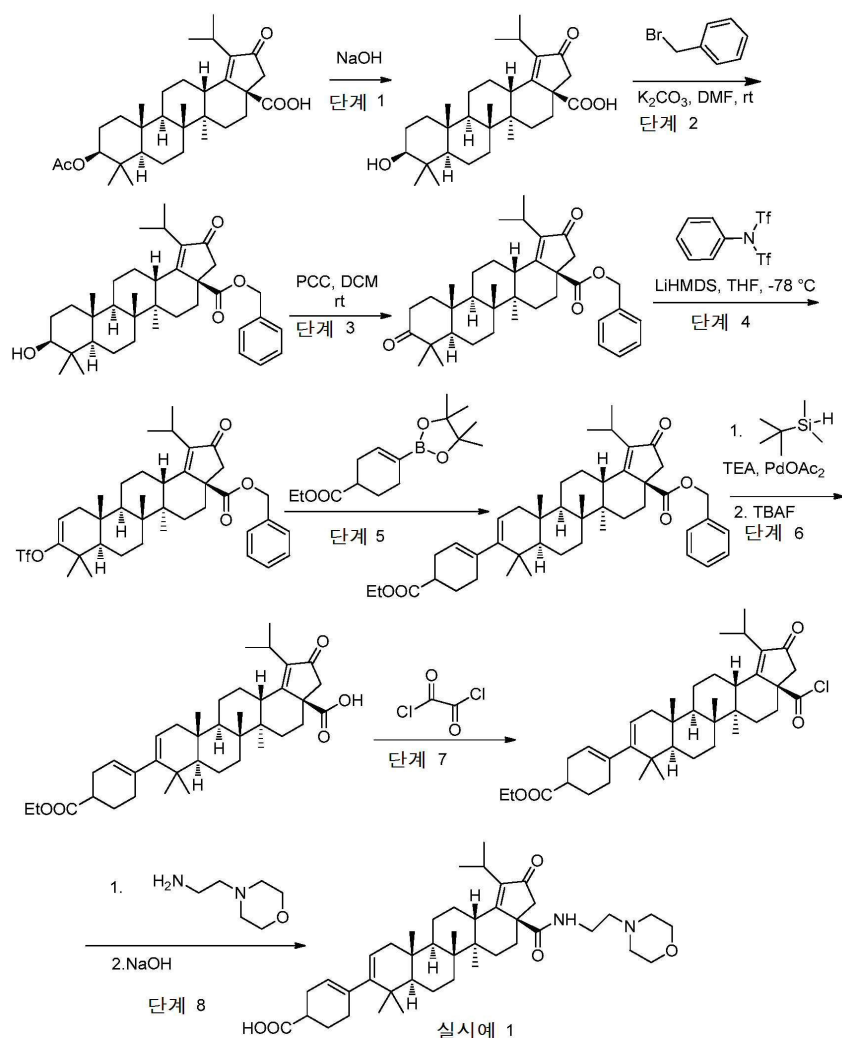
[0582] 파장 = 220 nm

[0583] 용매 A = 90% 물, 10% 아세토니트릴, 0.1% TFA

[0584] 용매 B = 10% 물, 90% 아세토니트릴, 0.1% TFA

- [0585] 컬럼 = Phenomenex Luna C18, 3  $\mu$ m, 2.0 x 30 mm
- [0586] 방법 2
- [0587] 출발%B = 0, 최종%B = 1분 동안 100이 되는 구배, 100%B로 유지
- [0588] 유량 = 1 mL/min
- [0589] 파장 = 220 nm
- [0590] 용매 A = 90% 물, 10% 아세토니트릴, 0.1% TFA
- [0591] 용매 B = 10% 물, 90% 아세토니트릴, 0.1% TFA
- [0592] 컬럼 = Phenomenex Luna C18, 3  $\mu$ m, 2.0 x 30 mm
- [0593] 방법 3
- [0594] 출발%B = 2, 최종%B = 1.5분 동안 98이 되는 구배, 98%B로 유지
- [0595] 유량 = 0.8 mL/min
- [0596] 파장 = 220 nm
- [0597] 용매 A = 100% 물, 0.05%TFA
- [0598] 용매 B = 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA
- [0599] 컬럼 = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7  $\mu$ m
- [0600] 방법 4
- [0601] 출발%B = 20, 최종%B = 2분 동안 100이 되는 구배, 100%B로 유지
- [0602] 유량 = 0.8 mL/ min
- [0603] 파장 = 220 nm
- [0604] 용매 A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA
- [0605] 용매 B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA
- [0606] 컬럼 = Waters Xbridge 페닐, 2.5  $\mu$ m, 2.1 x 50 mm
- [0607] 방법 5
- [0608] 출발%B = 0, 최종%B = 2분 동안 100이 되는 구배, 100%B로 유지
- [0609] 유량 = 1 mL/min
- [0610] 파장 = 220 nm
- [0611] 용매 A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA
- [0612] 용매 B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA
- [0613] 컬럼 = Phenomenex Luna C18, 3  $\mu$ m, 2.0 x 30 mm
- [0614] Prep HPLC 방법:
- [0615] 방법 1
- [0616] 출발 %B = 25 최종 %B = 15분 동안 100이 되는 구배, 100% B로 유지
- [0617] 유량 = 40 mL/min
- [0618] 용매 A = 10% ACN - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0619] 용매 B = 90% ACN - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA

- [0620] 컬럼 = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5  $\mu$ m
- [0621] 방법 2
- [0622] 출발 %B = 25 최종 %B = 20분 동안 100이 되는 구배, 100% B로 유지
- [0623] 유량 = 40 mL/min
- [0624] 용매 A = 10% ACN - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0625] 용매 B = 90% ACN - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0626] 컬럼 = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5  $\mu$ m
- [0627] SFC 방법
- [0628] 첫 번째 통과
- [0629] 분취용 컬럼: Welko-RR (5'50cm, 10  $\mu$ m, #786710)
- [0630] BPR 압력: 100 바
- [0631] 온도: 30°C
- [0632] 유량: 350 mL/min
- [0633] 이동상: CO<sub>2</sub>/2-프로판올(85/15)
- [0634] 검출기 파장: 215 nm
- [0635] 분리 프로그램: 스택 주입(stack injection)
- [0636] 주입: 사이클 시간: 1.9분에 1.46mL
- [0637] 샘플 제조: 180g/1000mL IPA:DCM(1:1), 180mg/mL
- [0638] 처리량: 7.88g/hr
- [0639] 실시예 1
- [0640] 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-모르폴리노에틸)카르바모일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



[0641]

[0642]

단계 1. (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산의 제조

[0643]

THF (20 mL), 메탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-아세톡시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산 (2 g, 3.90 mmol) 및 소듐 하이드록사이드 (1.560 g, 39.0 mmol)의 혼합물을 rt에서 48시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 5N HCl로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 15 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고형물 (1.92 g, 100%)로서 제공하였다. LCMS:  $m/e$  471.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.90 min (방법 1).

[0644]

단계 2. (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-벤질 9-하이드록시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조

[0645]

DMF (10 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산 (1.92 g, 4.08 mmol), (브로모메틸)벤젠 (0.533 mL, 4.49 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (1.240 g, 8.97 mmol)의 혼합물을 rt에서 14시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭시켰다. 형성된 고형물을 수집하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (2.2 g, 96%)로서 제공하였다. LCMS:  $m/e$  561.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.44 min (방법 1).

[0646]

단계 3. (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-벤질 1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,9-디옥소-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조

[0647] THF (10 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-벤질 9-하이드록시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (2.2 g, 3.92 mmol) 및 피리디늄 클로로코로메이트 (1.27 g, 5.88 mmol)의 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0-20% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (1.92 g, 88%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 559.35 (M+H)<sup>+</sup>, 2.49 min (방법 1).

[0648] 단계 4. (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-벤질 1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-9-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조

[0649] THF (5 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-벤질 1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,9-디옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (200 mg, 0.358 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설포아미드 (192 mg, 0.537 mmol)의 용액에 -78°C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.859 mL, 0.859 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (8 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 6 mL). 합친 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 미정제물을 0-21% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고형물 (200 mg, 81%)로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.52 - 7.31 (m, 5H), 5.60 (dd, J=6.8, 1.9 Hz, 1H), 5.32 (d, J=12 Hz, 1H), 5.01 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.19 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 2H), 2.43 (dd, J=12.1, 3.8 Hz, 1H), 2.24 (dd, J=16.9, 6.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J=18.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.70 (m, 4H), 1.54 - 1.23 (m, 15H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

[0650] 단계 5. (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-벤질 9-(4-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조

[0651] 디옥산 (3 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-벤질 1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-9-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (200 mg, 0.289 mmol), 에틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (105 mg, 0.375 mmol)(WO 2013123019호에 기재된 대로 제조됨) 소듐 카르보네이트 (153 mg, 1.447 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (16.73 mg, 0.014 mmol)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (4 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 4 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 미정제물을 0-20% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 오일 (156 mg, 78%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 695.4 (M+H)<sup>+</sup>, 3.82 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 - 7.31 (m, 5H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 5.31 (d, J=12.1 Hz, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 5.01 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.20 (dt, J=14.0, 7.1 Hz, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 3H), 2.44 (dd, J=12.1, 3.7 Hz, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.91-1.27 (m, 20H), 1.23 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 1.01 - 0.87 (m, 12H), 0.78 (s, 3H).

[0652] 단계 6. (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-9-(4-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산의 제조

[0653] 디클로로에탄 (2 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-벤질 9-(4-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (150 mg, 0.216 mmol), 3차-부틸디메틸실란 (37.6 mg, 0.324 mmol), 트리에틸아민 (0.060 mL, 0.432 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (12.11 mg, 0.054 mmol)의 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열시켰다. 이 혼합물에 3차-부틸디메틸실란 (37.6 mg, 0.324 mmol), 트리에틸아민

(0.060 mL, 0.432 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (12.11 mg, 0.054 mmol)를 다시 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 추가 3시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (2 mL)에 용해시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시켰다. 적색 여과액에 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 (527 mg, 1.511 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 0-10% MeOH/에틸 아세테이트를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 얻은 적색 오일 (100 mg, 77%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 605.4 (M+H)<sup>+</sup>, 2.74 min (방법 1).

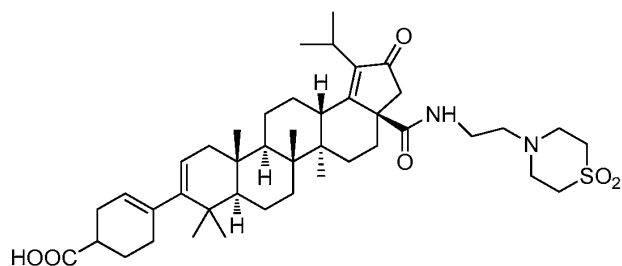
[0654] 단계 7. 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(클로로카르보닐)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0655] 디클로로메탄 (3 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-(4-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산 (70 mg, 0.116 mmol) 및 옥살릴 디클로라이드 (0.039 mL, 0.463 mmol)의 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 오일 (60 mg, 83%)로서 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 이용하였다. LCMS: m/e 619.4 (M-Cl+MeOH)<sup>+</sup>, 2.41 min (방법 2). LCMS 샘플을 메탄올로 켄칭시켰다.

[0656] 단계 8. 디클로로메탄 (1 mL) 중 2-모르폴리노에탄아민 (9.40 mg, 0.072 mmol), 휘니그 염기 (0.025 mL, 0.144 mmol) 및 4-디(메틸아미노)피리딘 (5.88 mg, 0.048 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(클로로카르보닐)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (30 mg, 0.048 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미정제 물질을 HPLC에 의해 정제시켜 메틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-모르폴리노에틸)카르바모일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 제공하였다. 이 에스테르 중간체를 디옥산 (1 mL)에 용해시키고, 소듐 하이드록사이드 (0.481 mL, 0.481 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, prep HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (5.8 mg, 17%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 689.4 (M+H)<sup>+</sup>, 1.78 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.30 - 5.19 (m, 1H), 4.09 (br. s., 2H), 3.80 (br. s., 2H), 3.72 - 3.50 (m, 4H), 3.38 - 3.15 (m, 5H), 2.86 (dd, J=12.8, 3.0 Hz, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.46 (d, J=18.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 1.94 (m, 4H), 1.81 (td, J=13.8, 3.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 3H), 1.62 - 1.43 (m, 6H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.19 - 1.14 (m, 1H), 1.12 - 1.08 (m, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 12H).

[0657] 실시예 2

[0658] 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)카르바모일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



[0659]

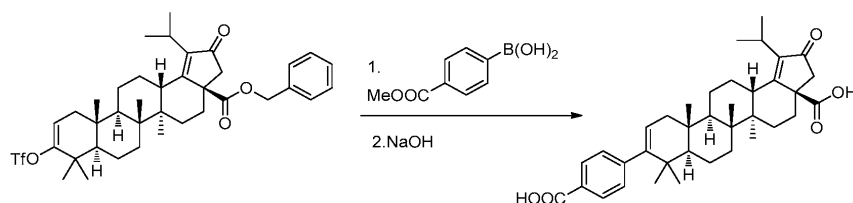
[0660] 표제 화합물을 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-모르폴리노에틸)카르바모일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조를 위해 상기 기재된 절차에 따라 제조하였고, 단지 단계 8



에서 4-(2-아미노에틸)티오모르폴린 1, 1-디옥사이드를 4-디(메틸아미노)피리딘 대신 이용하였다. 표제 화합물이 무색 오일 (7 mg, 19%)로서 분리되었다. LCMS: m/e 737.4 (M+H)<sup>+</sup>, 1.86 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.71 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 4H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.14 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.88 (dd, J=12.7, 3.1 Hz, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.44 (d, J=18.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 1.94 (m, 4H), 1.82 (td, J=13.7, 3.6 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 4H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 12H).

[0661] 실시예 3

[0662] (3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-(4-카르복시페닐)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산의 제조

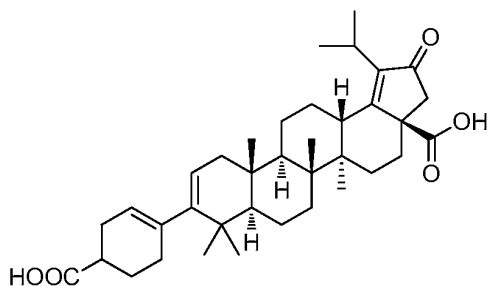


[0663]

[0664] 디옥산 (1 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-벤질 1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-9-(((트리플루오로메틸)설폰)옥시)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (10 mg, 0.014 mmol), (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산 (3.39 mg, 0.019 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.836 mg, 0.724 μmol) 및 소듐 카르보네이트 (1.534 mg, 0.014 mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (2 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 2 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산을 제공하였다. 이 에스테르 중간체를 디옥산 (1 mL)에 용해시키고, 1N 소듐 하이드록사이드 (0.145 mL, 0.145 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, prep HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (1.7 mg, 19%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 573.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.15 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.03 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 5H), 5.36 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.39 - 3.14 (m, 1H), 2.96 - 2.44 (m, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.10 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.80 (d, J=16.9 Hz, 1H), 1.71 - 1.34 (m, 9H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

[0665] 실시예 4

[0666] (3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-(4-카르복시사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산의 제조



[0667]

[0668]

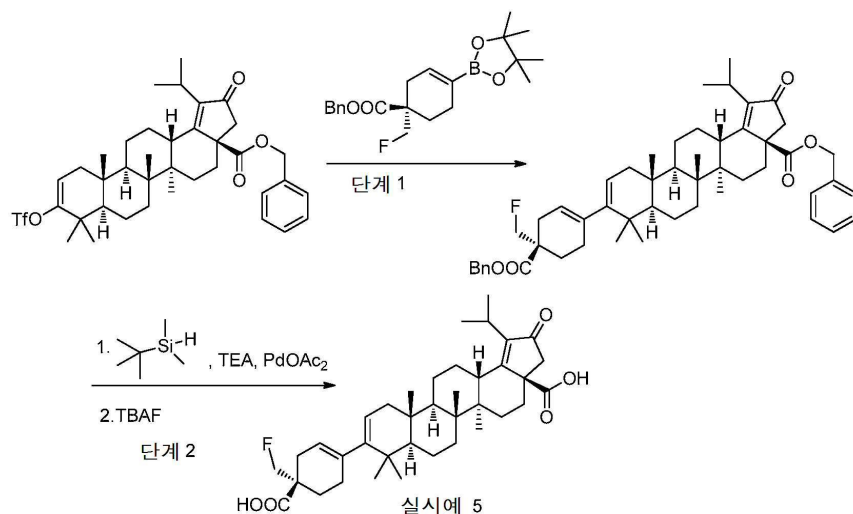
표제 화합물을 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-(4-카르복시페닐)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산의 제조를 위해 상기 기재된 절차에 따라 제조하였고, 단지 4-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-1-엔-1-일)보론산을 (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산 대신 이용하였다. 생성물이 무색 오일 (2 mg, 29%)로서 분리되었다. LCMS: m/e 577.4 (M+H)<sup>+</sup>, 2.21 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 5.38 (s., 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.88 (dd, J=12.4, 3.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.40 (m, 3H), 2.38 - 1.90 (m, 10H), 1.81 - 1.28 (m, 11H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 - 1.16 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.08 - 0.86 (m, 12H).

[0669]

실시예 5

[0670]

(3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-((S)-4-카르복시-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산의 제조



[0671]

[0672]

단계 1. (3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-벤질 9-((S)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조

[0673]

디옥산 (3 mL) 및 물 (1.500 mL)의 혼합물 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-벤질 1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-9-(((트리플루오로메틸)실포닐)옥시)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (320 mg, 0.463 mmol), (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (191 mg, 0.510 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (26.8 mg, 0.023 mmol) 및 소듐 카르보네이트 (245 mg, 2.316 mmol)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (6 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 6 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0-20% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 컬럼 크로마토그래피

에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 오일 (180 mg, 49%)로서 제공하였다. LCMS:  $m/e$  789.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.73 min (방법 2).

[0674]

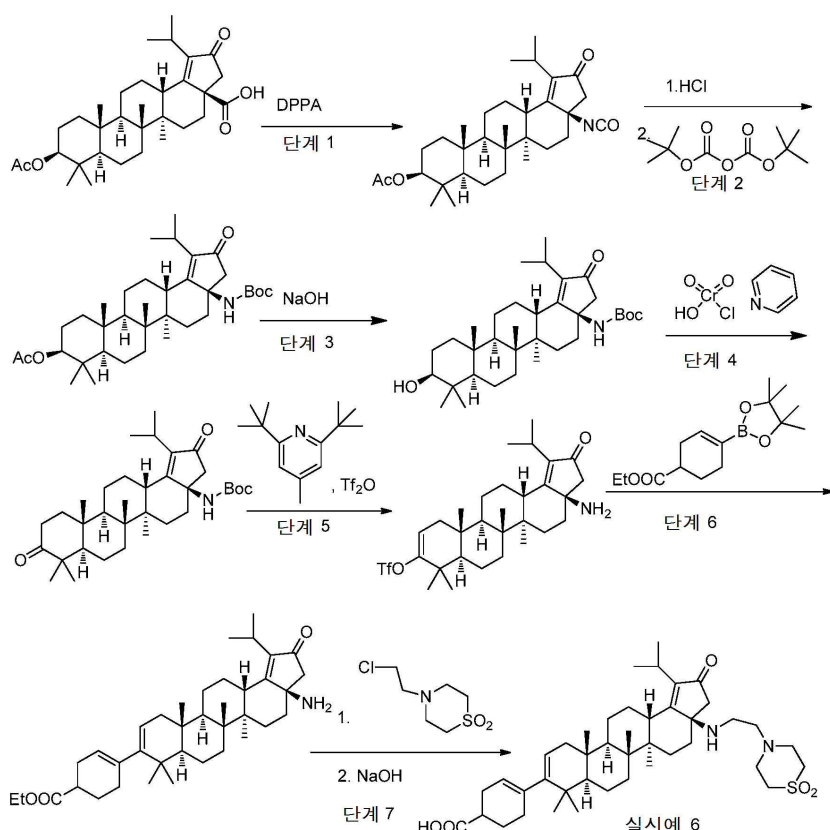
단계 2. 디클로로에탄 (5 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-벤질 9-((S)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (180 mg, 0.228 mmol), 3차-부틸디메틸실란 (39.8 mg, 0.342 mmol), 트리에틸아민 (0.064 mL, 0.456 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (12.80 mg, 0.057 mmol)의 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 상응하는 실릴에스테르 중간체를 제공하였다. 중간체를 THF (5 mL)에 용해시키고, 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 (557 mg, 1.597 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 다음 감압 하에 농축시켰다. 생성된 미정제물을 메탄올 (5 mL)에 용해시키고, HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (62 mg, 42%)로서 제공하였다. LCMS:  $m/e$  609.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.24 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  5.41 (s., 1H), 5.27 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.23 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J=12.7, 2.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.00 (m, 6H), 1.98 - 1.73 (m, 3H), 1.71 - 1.27 (m, 10H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.13 - 1.11 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 6H).

[0675]

실시예 6

[0676]

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



[0677]

[0678]

단계 1. (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-이소시아나토-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 아세테이트의 제조

[0679]

톨루엔 (10 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-아세톡시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산 (500 mg, 0.975 mmol), 디페닐 포스포르아지데이트 (0.317 mL, 1.463 mmol) 및 트리에틸아민 (0.272

mL, 1.950 mmol)의 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0-16% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (410 mg, 82%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 510.35 (M+H)<sup>+</sup>, 2.72 min (방법 1).

[0680] 단계 2. (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 아세테이트의 제조

[0681] THF (10 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-이소시아나토-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 아세테이트 (410 mg, 0.804 mmol) 및 HCl (0.244 mL, 8.04 mmol)의 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF (10 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.336 mL, 2.413 mmol) 및 디-3차-부틸 디카르보네이트 (0.374 mL, 1.609 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (20 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 15 mL). 합친 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (460 mg, 98%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 584.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.59 min (방법 1).

[0682] 단계 3. 3차-부틸 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 제조

[0683] THF (6 mL), 메탄올 (2 mL) 및 물 (5 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 아세테이트 (460 mg, 0.788 mmol) 및 소듐 하이드록사이드 (315 mg, 7.88 mmol)의 혼합물을 rt에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 5N HCl로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 15 mL). 합친 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고형물 (400 mg, 94%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 542.6 (M+H)<sup>+</sup>, 2.33 min (방법 1).

[0684] 단계 4. 3차-부틸 ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,9-디옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 제조

[0685] THF (5 mL) 중 3차-부틸 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트 (400 mg, 0.738 mmol) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (239 mg, 1.107 mmol)의 혼합물을 rt에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 백색 고형물 (220 mg, 55%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 540.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.44 min (방법 1).

[0686] 단계 5. (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트의 제조

[0687] 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중 3차-부틸 ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,9-디옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트 (70 mg, 0.13 mmol)의 용액에 2,6-디-3차-부틸-4-메틸피리딘 (53.22 mg, 0.26 mmol)에 이어 트리플루오로메탄설포산 무수물 (0.033 mL, 0.194 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 0℃에서, 2시간 동안 실온에서 및 2시간 동안 73℃에서 교반시켰다. 소량을 실온으로 냉각시키고, 트리플루오로메탄설포산 무수물 (0.016 mL, 0.093 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 73℃에서 추가 4시간 동안 가열시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 트리플루오로메탄설포산 무수물 (0.019 mL, 0.111 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 73℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> (3 mL)으로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 3 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 30-100% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물

을 황색 오일 (20 mg, 27%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 555.4 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 1.92 min (방법 1).

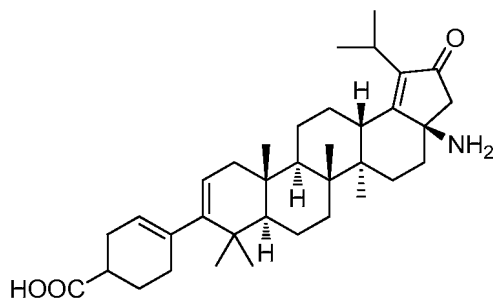
[0688] 단계 6. 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0689] 디옥산 (1 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (20 mg, 0.035 mmol), 에틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (14.56 mg, 0.052 mmol)(WO 2013123019호에 기재된 대로 제조됨), 소듐 카르보네이트 (3.71 mg, 0.035 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (2.021 mg, 1.749 μmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (2 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 2 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 디옥산 (1 mL)에 용해시키고, 여과하고, prep HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (9 mg, 45%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 559.4 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 1.78 min (방법 1).

[0690] 단계 7. 아세트니트릴 (0.5 mL) 중 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (4 mg, 6.95 μmol), 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥사이드 (2.334 mg, 0.012 mmol), 포타슘 아이오다이드 (1.153 mg, 6.95 μmol) 및 포타슘 포스페이트 (4.42 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (1 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 1 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 디옥산 (0.5 mL)에 용해시킨 다음 소듐 하이드록사이드 (0.069 mL, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열시키고, 여과하고, prep HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (1.2 mg, 23%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 709.5 (M+H)<sup>+</sup>, 1.70 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 5.39 (s., 1H), 5.31 - 5.20 (m, 1H), 3.39 - 3.13 (m, 9H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 3H), 2.78 (dd, J=12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 2H), 2.40 - 1.92 (m, 11H), 1.80 - 1.37 (m, 10H), 1.31 - 1.23 (m, 9H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 12H).

[0691] 실시예 7

[0692] 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



[0693]

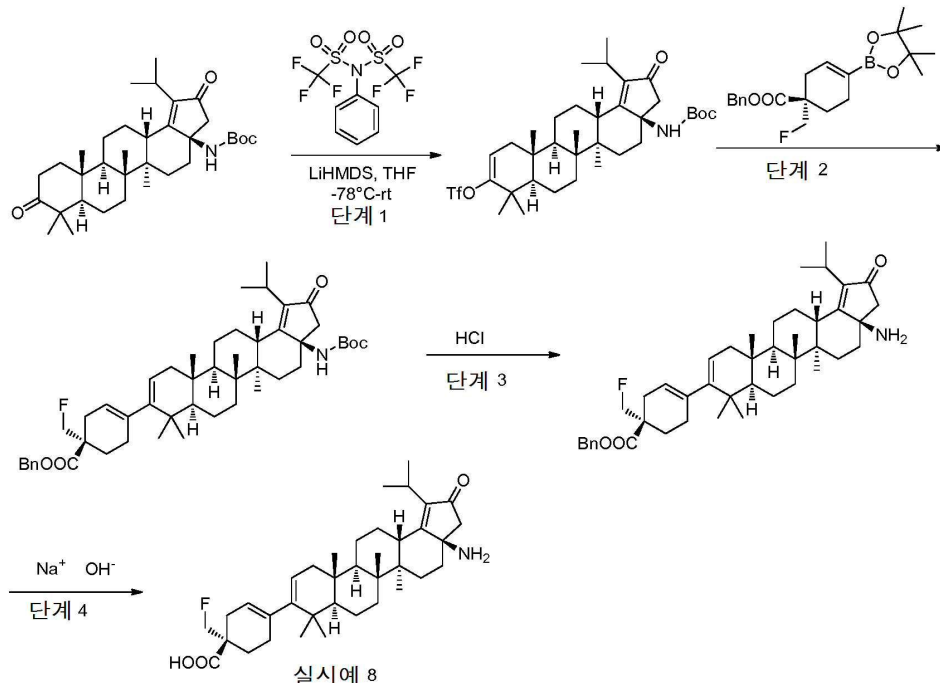
[0694] 디옥산 (1 mL) 중 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (5 mg, 8.68 μmol) 및 소듐 하이드록사이드 (0.087 mL, 0.087 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응물을 여과시키고, prep HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (2.3 mg, 45%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 548.4 (M+H)<sup>+</sup>, 1.56 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 5.39 (br. s., 1H), 5.26 (dt, J=6.2, 2.2 Hz, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.89 (dd, J=12.5, 3.3 Hz, 1H), 2.66 - 2.46 (m, 3H), 2.38 - 2.06 (m, 7H), 2.05 - 1.83 (m, 4H), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 1.62-1.61 (m, 2H),



1.57 - 1.37 (m, 5H), 1.31 - 1.22 (m, 9H), 1.20 (d, J=10.7 Hz, 1H), 1.10 - 0.94 (m, 12H).

[0695] 실시예 8

[0696] (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



[0697]

[0698] 단계 1. (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-3a-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트의 제조

[0699] THF (5 mL) 중 3차-부틸 ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,9-디옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트 (280 mg, 0.519 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설포나미드 (241 mg, 0.674 mmol)의 용액에 -78°C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.778 mL, 0.778 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (20 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 15 mL). 합친 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 미정제물을 0-30% 에틸 아세테이트/헥산과 함께 실리카겔을 이용하여 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (250 mg, 58%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 672.4 (M+H)<sup>+</sup>, 2.78 min (방법 1).

[0700] 단계 2. (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0701] 디옥산 (3 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-3a-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (250 mg, 0.372 mmol), (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (153 mg, 0.409 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (21.50 mg, 0.019 mmol) 및 소듐 바이카르보네이트 (197 mg, 1.861 mmol)의 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (6 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 6 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 미정제물을 0-25% 에틸 아세테이트/헥산과 함께 실리카겔을 이용하여 정제시켜 표제 화합물을 담황색 오일

(253 mg, 88%)로서 제공하였다. LCMS:  $m/e$  770.6 (M+H)<sup>+</sup>, 3.09 min (방법 1).

[0702] 단계 3. (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

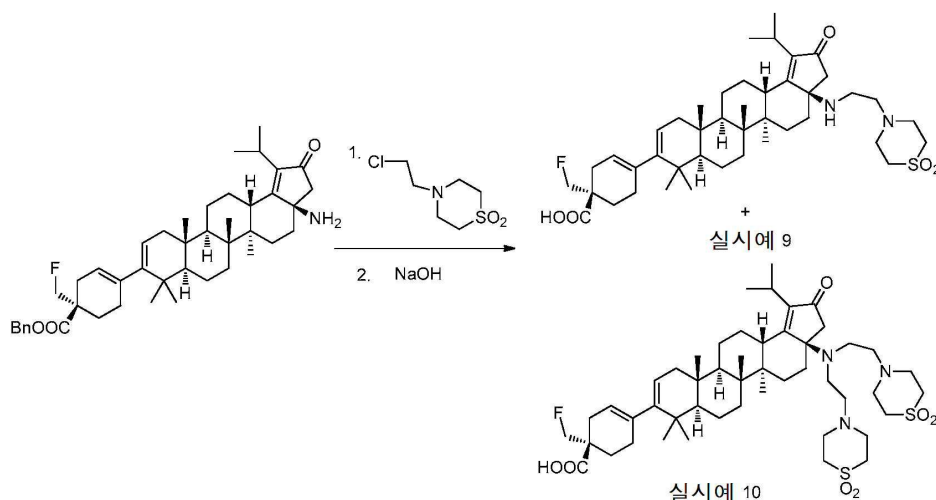
[0703] 디옥산 (3 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (250 mg, 0.325 mmol) 및 농축 HCl (0.141 mL, 1.623 mmol)의 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 오일 (160 mg, 74%)로서 제공하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 이용하였다. LCMS:  $m/e$  653.5 (M+H-17)<sup>+</sup>, 2.14 min (방법 1).

[0704] 단계 4. 디옥산 (1 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (9 mg, 0.013 mmol) 및 1N 소듐 하이드록사이드 (0.134 mL, 0.134 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 0-70 HCN/물/TFA와 함께 prep HPLC에 의해 정제시켜 (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산을 무색 오일 (4.2 mg, 51%)로서 제공하였다. LCMS:  $m/e$  563.5 (M+H-17)<sup>+</sup>, 1.77 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세토니트릴-d<sub>3</sub>) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.24 (dd, J=6.3, 1.9 Hz, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 3.29 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.62 (d, J=18.9 Hz, 1H), 2.54 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.44 (d, J=18.9 Hz, 1H), 2.32 - 1.29 (m, 20H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (d, J=3.5 Hz, 3H), 1.19 (d, J=3.5 Hz, 3H), 1.16 (d, J=1.9 Hz, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

[0705] 실시예 9 및 실시예 10

[0706] (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산

[0707] 및 (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(비스(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



[0708]

[0709] 아세토니트릴 (1 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (40 mg, 0.060 mmol), 4-(2-클로로에

틸)티오모르폴린 1,1-디옥사이드 (47.2 mg, 0.239 mmol), 포타슘 아이오다이드 (14.87 mg, 0.090 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (50.7 mg, 0.239 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3일 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (1 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 1 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 미정제물을 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, prep HPLC에 의해 정제시켜 2개의 중간체를 제공하였다: 무색 오일로서 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (8 mg, 16%). LCMS: m/e 831.6 (M+H)<sup>+</sup>, 2.13 min (방법 1) 및 무색 오일로서 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(비스(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (15 mg, 25%). LCMS: m/e 992.6 (M+H)<sup>+</sup>, 2.22 min (방법 1). 이러한 2개의 중간체를 소듐 하이드록사이드로 다음과 같이 독립적으로 처리하였다:

[0710] 아세트니트릴 (0.5 mL) 및 디옥산 (0.5 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (8 mg, 9.62 μmol) 및 1N 소듐 하이드록사이드 (0.151 mL, 0.151 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, prep HPLC에 의해 정제시켜 (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산을 무색 오일 (3 mg, 25%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 741.6 (M+H)<sup>+</sup>, 1.73 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트니트릴-d<sub>3</sub>) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.24 (dd, J=6.2, 1.7 Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 3.31 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 3.17 (d, J=3.6 Hz, 4H), 3.09 (d, J=3.9 Hz, 4H), 3.03 (ddd, J=12.4, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.69 (d, J=19.2 Hz, 1H), 2.54 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 1.42 (m, 19H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (dd, J=6.9, 3.8 Hz, 6H), 1.19 - 1.15 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 6H), 0.97 (s, 3H).

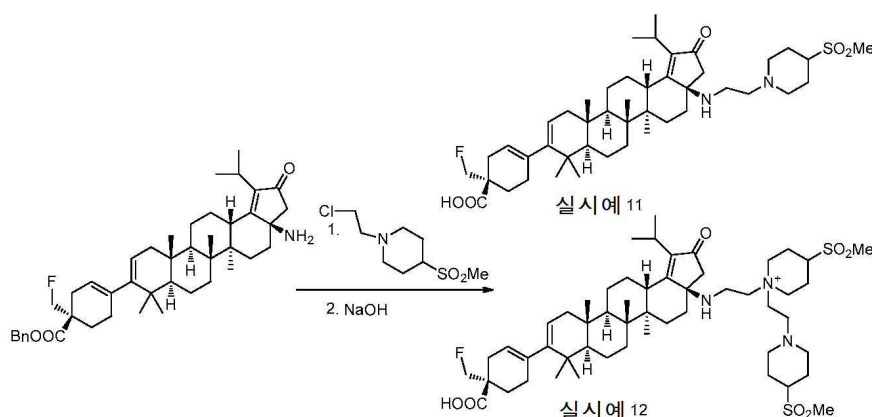
[0711] (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(비스(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 NaOH로 처리하여 (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(비스(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산을 무색 오일 (8.1 mg, 56%)로서 수득하였다. LCMS: m/e 902.7 (M+H)<sup>+</sup>, 1.82 min (방법 10). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트니트릴-d<sub>3</sub>) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.24 (dd, J=6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.27 (m, 2H), 3.89 - 3.58 (m, 8H), 3.56 - 3.40 (m, 8H), 3.38 - 3.05 (m, 6H), 2.98 (dd, J=13.2, 3.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.61 (m, 2H), 2.54 (d, J=17.0 Hz, 1H), 2.33 - 1.85 (m, 11H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.36 (m, 8H), 1.27 - 1.05 (m, 11H), 1.03 - 0.85 (m, 12H).

[0712] 실시예 11 및 실시예 12

[0713] (S)-1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산

[0714] 및 1-(2-(((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-((S)-4-카르복시-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-4-(메틸설포닐)-1-(2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-1-움의 제조





[0715]

[0716]

아세트니트릴 (1 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (40 mg, 0.060 mmol), 1-(2-클로로에틸)-4-(메틸설포닐)피페리딘 (53.9 mg, 0.239 mmol), 포타슘 아이오다이드 (14.87 mg, 0.090 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (50.7 mg, 0.239 mmol)의 혼합물을 90℃에서 25시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (2 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 2 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 미정제물을 메탄올 (2 mL)에 용해시키고, prep HPLC에 의해 정제시켜 2개의 중간체를 제공하였다: 무색 오일로서 (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (12 mg, 24%). LCMS: m/e 859.6 (M+H)<sup>+</sup>, 2.13 min (방법 1) 및 무색 오일로서 1-(2-(((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-((S)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-4-(메틸설포닐)-1-(2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-1-움 (13 mg, 21%). LCMS: m/e 1048.7 (M)<sup>+</sup>, 1.49 min (방법 3). 이러한 2개의 중간체를 소듐 하이드록사이드로 다음과 같이 독립적으로 처리하였다:

[0717]

아세트니트릴 (0.5 mL) 및 디옥산 (0.5 mL) 중 (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (12 mg, 0.014 mmol) 및 1N 소듐 하이드록사이드 (0.140 mL, 0.140 mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, prep HPLC에 의해 정제시켜 (S)-1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산을 무색 오일 (5 mg, 44%)로서 수득하였다. LCMS: m/e 769.5 (M+H)<sup>+</sup>, 1.67 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트니트릴-d<sub>3</sub>) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.24 (dd, J=6.1, 1.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.42 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.33 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 3.24 (tt, J=11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (dd, J=12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.68 (d, J=19.2 Hz, 1H), 2.54 (d, J=16.9 Hz, 1H), 2.40 - 1.90 (m, 14H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.51 - 1.35 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (dd, J=8.4, 7.0 Hz, 6H), 1.19 - 1.14 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 6H).

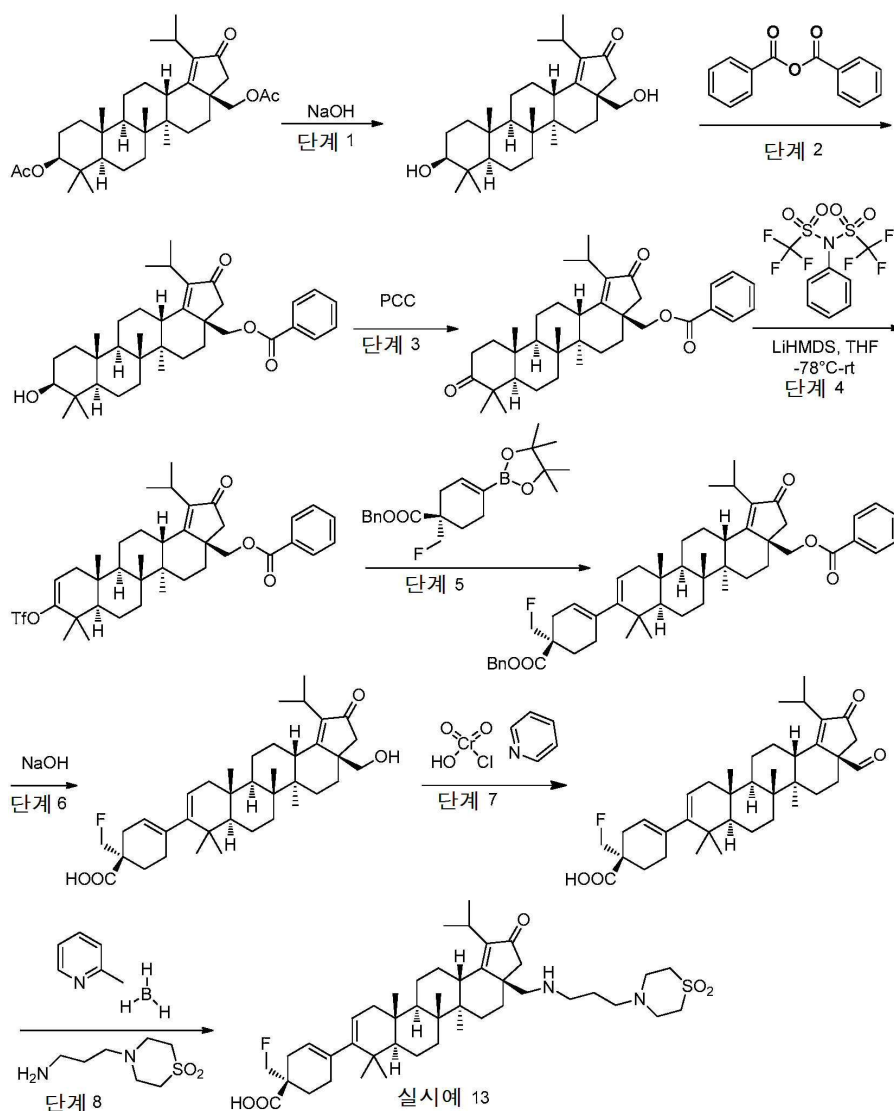
[0718]

1-(2-(((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-((S)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-4-(메틸설포닐)-1-(2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-1-움을 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 NaOH로 처리하여 1-(2-(((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-((S)-4-카르복시-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사

이클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-4-(메틸설포닐)-1-(2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)贊페리딘-1-움을 무색 오일 (5.3 mg, 38%)로서 수득하였다. LCMS: m/e 958.6 (M)<sup>+</sup>, 1.68 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세토니트릴-d<sub>3</sub>) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.28 - 5.16 (m, 1H), 4.67 - 4.39 (m, 2H), 3.79 (d, J=13.4 Hz, 2H), 3.63 (br. s., 2H), 3.51 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.43 - 3.17 (m, 6H), 3.15 - 2.99 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.93 - 2.90 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.73 - 1.29 (m, 34H), 1.25 - 1.15 (m, 10H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

[0719] 실시예 13

[0720] (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



[0721]

[0722] 단계 1. (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-3a-(하이드록시메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-2-온의 제조

[0723]

THF (40 mL), 물 (10 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-아세톡시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 아세테이트 (1.5 g, 2.77 mmol) 및 소듐 하이드록사이드 (1.109 g, 27.7 mmol)의 혼합물을 20°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 추출물을 합치고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키

고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (1.28 g, 100%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 457.4 (M+H)<sup>+</sup>, 1.94 min (방법 1).

[0724] 단계 2. ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 벤조에이트의 제조

[0725] 피리딘 (20 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-3a-(하이드록시메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-2-온 (1.28 g, 2.80 mmol), 벤조산 무수물 (1.268 g, 5.61 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.342 g, 2.80 mmol)의 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0-20% 에틸 아세테이트/헥산과 함께 실리카겔을 이용하여 정제시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (1.3 g, 83%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 561.4 (M+H)<sup>+</sup>, 2.46 min (방법 1).

[0726] 단계 3. ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,9-디옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 벤조에이트의 제조

[0727] THF (40 mL) 중 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 벤조에이트 (1.3 g, 2.318 mmol) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (1.0 g, 4.64 mmol)의 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0-40% 에틸 아세테이트/헥산과 함께 실리카겔을 이용하여 정제시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (1.1 g, 85%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 559.4 (M+H)<sup>+</sup>, 2.55 min (방법 1).

[0728] 단계 4. ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-9-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 벤조에이트의 제조

[0729] THF (5 mL) 중 ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,9-디옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 벤조에이트 (210 mg, 0.376 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설폰일)메탄설폰아미드 (161 mg, 0.451 mmol)의 용액에 -78℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.752 mL, 0.752 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고 (3 x 6 mL), 합친 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 미정제물을 0-21% 에틸 아세테이트/헥산과 함께 실리카겔을 이용하여 정제시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (150 mg, 58%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 691.4 (M+H)<sup>+</sup>, 3.05 min (방법 1).

[0730] 단계 5. ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-((S)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 벤조에이트의 제조

[0731] 디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (89 mg, 0.239 mmol), ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-9-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 벤조에이트 (150 mg, 0.217 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (12.54 mg, 10.86 μmol) 및 소듐 카르보네이트 (69.0 mg, 0.651 mmol)의 혼합물을 질소 대기 하에 80℃에서 4시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 물 (8 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 6 mL). 합친 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제물을 제공하였다. 미정제물을 0-27% 에틸 아세테이트/헥산과 함께 실리카겔을 이용하여 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (120 mg, 70%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 789.6 (M+H)<sup>+</sup>, 3.65 min (방법 1).

[0732] 단계 6. (S)-1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(하이드록시메틸)-1-이소프로필-

5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조

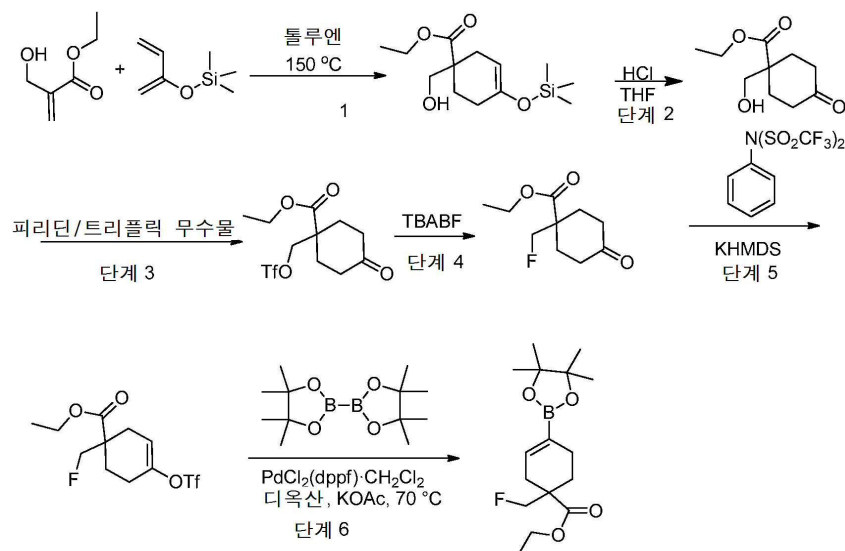
[0733] THF (2 mL) 중 ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-((S)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 벤조에이트 (90 mg, 0.114 mmol) 및 1N 소듐 하이드록사이드 (0.684 mL, 0.684 mmol)의 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (4 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 4 mL). 추출물을 합치고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (60 mg, 88%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 595.6 (M+H)<sup>+</sup>, 2.25 min (방법 1).

[0734] 단계 7. (S)-1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-포르밀-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조

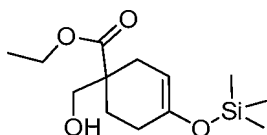
[0735] 디옥산 (1 mL) 중 (S)-1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(하이드록시메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산 (35 mg, 0.059 mmol) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (19.02 mg, 0.088 mmol)의 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 0-40% 에틸 아세테이트/헥산과 함께 실리카겔을 이용하여 정제시켜 표제 화합물을 담황색 오일 (15 mg, 43%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 593.45 (M+H)<sup>+</sup>, 2.48 min (방법 1).

[0736] 단계 8. 메탄올 (1 mL) 중 (S)-1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-포르밀-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산 (15 mg, 0.025 mmol), 보란-2-메틸피리딘 복합체 (5.41 mg, 0.051 mmol) 및 4-(3-아미노프로필)티오모르폴린 1,1-디옥사이드 (7.30 mg, 0.038 mmol)의 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 0-70 아세토니트릴/물/TFA와 함께 HPLC에 의해 정제시켜 (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산을 무색 오일 (4 mg, 20%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 769.7 (M+H)<sup>+</sup>, 1.74 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세토니트릴-d<sub>3</sub>) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.24 (dd, J=6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.70 - 4.39 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 4H), 3.38 (d, J=4.9 Hz, 4H), 3.32 - 3.12 (m, 5H), 3.08 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.85 (dd, J=12.4, 2.9 Hz, 1H), 2.54 (d, J=17.2 Hz, 1H), 2.43 (d, J=19.2 Hz, 1H), 2.31 - 1.25 (m, 23H), 1.24 - 1.14 (m, 10H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 6H).

[0737] 에틸 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

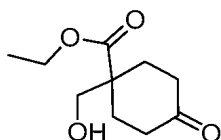


단계 1. 에틸 1-(하이드록시메틸)-4-((트리메틸실릴)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조



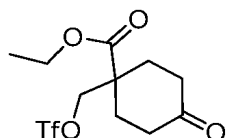
톨루엔 (100 mL) 중 에틸 2-(하이드록시메틸)아크릴레이트 (5.21 g, 40 mmol) 및 (부타-1,3-디엔-2-일옥시)트리메틸실란 (8.54 g, 60.0 mmol)의 용액을 질소로 플러싱하고, 밀봉하고, 압력 플라스크에서 150°C로 48 h 동안 가열시켰다. 생성된 연황색 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 오일로서 수득하였고, 이를 정제 없이 다음 단계에 이용하였다. MS:  $m/e$  201.05 ( $M+H$ -실릴)<sup>+</sup>, 0.839 min (방법 4).

단계 2. 에틸 1-(하이드록시메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트의 제조



THF (5 mL) 중 에틸 1-(하이드록시메틸)-4-((트리메틸실릴)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (10.9 g, 40.0 mmol)의 용액에 HCl (0.005N)(1 mL, 5.00  $\mu$ mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18 h 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 (2 x 10 mL), 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)에 이어 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (3 g, 37.4%)로 수득하였다. MS:  $m/e$  200.95 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0.853 min (방법 4). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  4.28 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 4H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 3H).

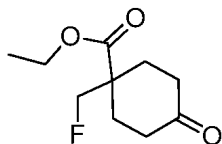
단계 3. 에틸 4-옥소-1-((((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)메틸)사이클로헥산카르복실레이트의 제조





[0747] DCM (10 mL) 중 에틸 1-(하이드록시메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (1,170 mg, 5.84 mmol) 및 피리딘 (0.614 mL, 7.60 mmol)의 교반된 용액에 -10℃에서 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (7.60 mL, 7.60 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 교반시키고, 빙냉 1N HCl 용액 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제 없이 그대로 이용하였다. MS: m/e 333.05 (M+H)<sup>+</sup>, 1.969 min (방법 4).

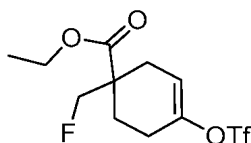
[0748] 단계 4. 에틸 1-(플루오로메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트의 제조



[0749]

[0750] DCM (10 mL) 중 에틸 4-옥소-1-((((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)메틸)사이클로헥산카르복실레이트 (1.941 g, 5.84 mmol)의 교반된 혼합물에 25℃에서 테트라부틸암모늄 바이플루오라이드 (3.63 mL, 7.01 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 50 mL의 헥산 중 수득된 잔류물 교반시 2개의 층이 형성되었다. 상부 층을 플라스크에 따라내고 진공 하에 건조시켜 무색 오일을 수득하였다. 이 잔류물을 12 g 실리카겔 컬럼 및 헥산 중 0-35% EtOAc 구배를 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (0.20g, 9.0%)로서 수득하였다. MS: m/e 203.15 (M+H)<sup>+</sup>, 1.470 min (방법 4). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.49 - 4.30 (m, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -223.02 - -225.00 (m, 1F).

[0751] 단계 5. 에틸 1-(플루오로메틸)-4-((((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조



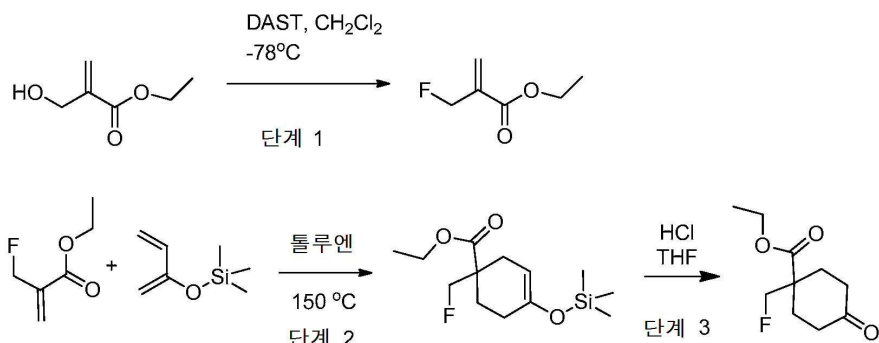
[0752]

[0753] KHMDs (1.27 mL, 1.27 mmol)를 THF (20 mL) 중 에틸 1-(플루오로메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (0.20 g, 0.98 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설폰닐)메탄설폰아미드 (0.38 g, 1.07 mmol)의 담황색 용액에 -78℃에서 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 -78℃에서 2 hr 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 수성 포화된 암모늄 클로라이드로 켄칭시키고, 10 mL의 EtOAc로 1회 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 12g 실리카겔 컬럼 및 헥산 중 0-10% EtOAc 구배를 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (179 mg, 54.7%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.84 - 5.69 (m, 1H), 4.60 - 4.37 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 1H), 2.56 - 2.33 (m, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 2.07 - 1.81 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -225.18 - -225.70 (m, 1F).

[0754] 단계 6. 에틸 1-(플루오로메틸)-4-((((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.179 g, 0.53 mmol)를 함유하는 플라스크에 비스(피타콜라토)디보론 (0.143 g, 0.56 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.156 g, 1.59 mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드 (0.013 g, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 디옥산 (8 mL)으로 희석시키고, 질소로 플라싱하고, 70℃까지 5 h 동안 가열시켰다. rt으로 냉각시, 혼합물을 물 (25 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 20 mL). 합친 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 12 g Isco 실리카겔 컬럼 및 헥산 중 0-10% EtOAc 구배를 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 예상 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 투명한 무색 오일 (91 mg, 54%)로서 수득하였다. MS: m/e 313.20 (M+H)<sup>+</sup>, 2.299 min (방법 4). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.50 (td, J=3.9, 2.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.32 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 2.74 - 2.52 (m, 1H), 2.30 -

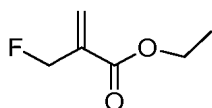
2.08 (m, 3H), 1.98 - 1.69 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 15H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -225.59 - -226.36 (m, 1F).

[0755] 에틸 1-(플루오로메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트를 제조하기 위한 대안적인 제조 방법



[0756]

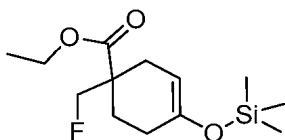
[0757] 단계 1. 에틸 2-(플루오로메틸)아크릴레이트의 제조



[0758]

[0759] DCM (50 mL) 중 에틸 2-(하이드록시메틸)아크릴레이트 (5 g, 38.4 mmol)의 용액에 DAST (6.60 mL, 49.9 mmol)를 -78°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 25°C로 가온시키고, 추가 3시간 동안 연속하여 교반시켰다. 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 및  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL)로 2회 추출하였다. 합친 유기 추출물을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 증발시켜 잔류 오일을 수득하였고, 이를 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  6.49 - 6.33 (m, 1H), 6.03 - 5.87 (m, 1H), 6.45 - 5.84 (m, 2H), 4.27 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.33 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (470MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -220.33 - -221.86 (m, 1F).

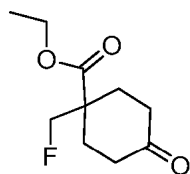
[0760] 단계 2. 에틸 1-(플루오로메틸)-4-((트리메틸실릴)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조



[0761]

[0762] 톨루엔 (100 mL) 중 에틸 2-(플루오로메틸)아크릴레이트 (4.7 g, 35.6 mmol) 및 (부타-1,3-디엔-2-일옥시)트리메틸실란 (10.12 g, 71.1 mmol)의 용액을 질소로 플러싱하고, 밀봉하고, 압력 용기에서 48 h 동안 150°C로 가열시켰다. 생성된 담황색 용액을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  4.83 (t,  $J=3.3$  Hz, 1H), 4.64 - 4.38 (m, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 2.62 - 2.48 (m, 1H), 2.19 - 1.99 (m, 4H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 0.24 - 0.15 (m, 9H).  $^{19}\text{F}$  NMR (470MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -224.80 - -225.37 (m, 1F).

[0763] 단계 3. 에틸 1-(플루오로메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트의 제조

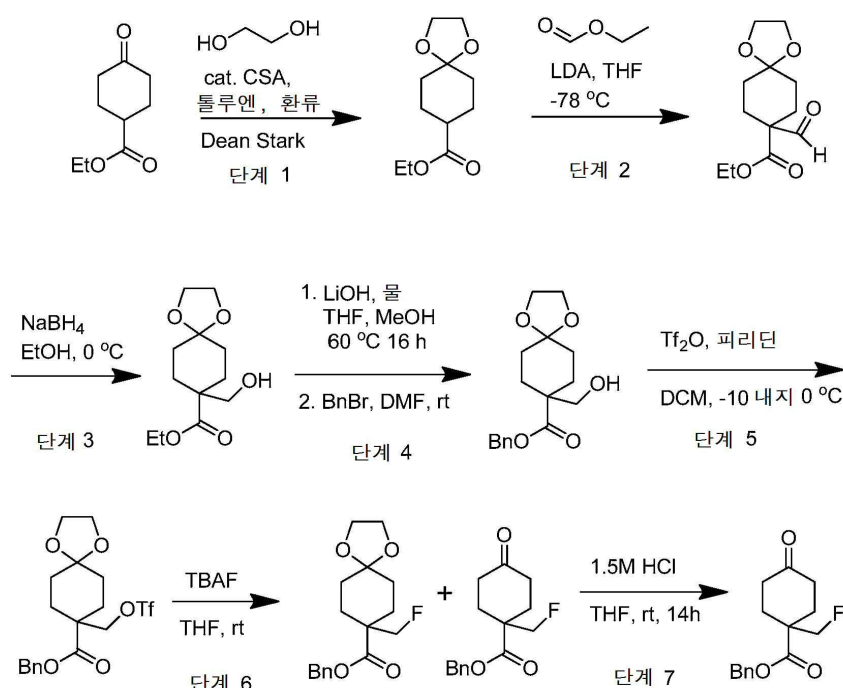


[0764]

[0765] THF (5 mL) 중 에틸 1-(플루오로메틸)-4-((트리메틸실릴)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (9.76 g, 35.6 mmol)의 용액에 HCl (0.005N)(1 mL, 5.00  $\mu$ mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 (2 x 10 mL), 수성 포화된  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL)에 이어 염수 (10 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 80 g 실리카겔 컬럼 및 헥산 중 0-25% EtOAc 구배를 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 예상 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (6.5g, 90.2%)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  4.59 - 4.42 (m, 2H), 4.30 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.34 (m, 6H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -223.54 - -223.99 (m, 1F).

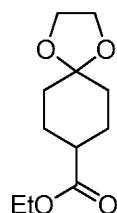
[0766] 벤질 1-(플루오로메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트의 제조

[0767] 방법 A.



[0768]

[0769] 단계 1. 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



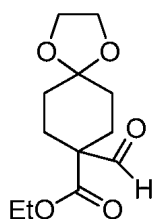
[0770]

[0771] 3L, 3목 둥근 바닥 플라스크에 에틸 4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (100 g, 570 mmol), 에탄-1,2-디올 (0.159 L, 2849 mmol), ((1S,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메탄설폰산 (1.324 g, 5.70



mmol) 및 건조 톨루엔 (1.2 L)을 담았다. Dean-Stark 워터 트랩 및 컨덴서를 설치하고, 혼합물을 교반시키며 환류로 가열시켰다. 비혼화성 증류액을 Dean-Stark 트랩에 수집하고, 주기적으로 제거하였다. 28h의 총 환류 시간 후, 총 82 mL의 비혼화성 증류액을 Dean-Stark 트랩으로부터 제거하였다. 혼합물을 약 40℃로 냉각시킨 후, 포화된  $\text{NaHCO}_3$  (400 mL)을 빠르게 교반시키며 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 진탕시키고, 상들을 분리하였다. 유기층을 물 (4 x 500 mL), 이어서 5%  $\text{NaHCO}_3$  (200 mL) 및 이어서 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 물질을 무수  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 약간 황색의 점성 오일 (118.50 g, 97% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  4.15 (q,  $J=7.3$  Hz, 2H), 3.96 (s, 4H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 1.96 (dt,  $J=8.7$ , 4.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.68 - 1.49 (m, 2H), 1.27 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  175.2, 108.1, 64.3, 60.3, 41.6, 33.8, 26.3, 14.3.

[0772] 단계 2: 에틸 8-포르밀-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

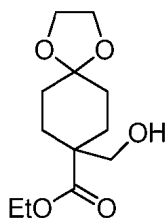


[0773]

[0774]

THF (250 mL) 중 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (32.31 g, 151 mmol)의 -78℃ 용액에 THF 중 2M 리튬 디이소프로필아미드 (98 mL, 196 mmol)의 용액을 캐눌러를 통해 5분 동안 첨가하였다. 생성된 갈색 용액을 -78℃에서 교반시켰다. 1h 후, 냉수조를 얼음조로 대체하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 다시 -78℃로 냉각시키고, 45분 동안 적가되는 THF (40 mL) 중 에틸 포르메이트 (18.65 mL, 226 mmol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 연갈색 반응 혼합물을 -78℃에서 1h 동안 교반시켰다. 냉수조를 제거하고, 혼합물에 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250 mL)을 적가하고, 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 생성된 황색 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (3 x 300 mL). 합친 유기상을 0.5N HCl (300 mL)에 이어 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 갈색 점성 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카겔 (750 g 실리카, 단계 용리 9:1 헥산/EtOAc 및 5:1 헥산/EtOAc) 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 회수된 출발 물질인 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (8.6 g, 40.1 mmol, 26.6% 수율) 및 요망되는 생성물인 에틸 8-포르밀-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (20.1 g, 83 mmol, 55.0% 수율) 둘 모두를 점성 황색 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  9.50 (s, 1H), 4.17 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.01 (ddd,  $J=13.5$ , 8.3, 5.1 Hz, 2H), 1.75 - 1.48 (m, 4H), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

[0775] 단계 3: 에틸 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



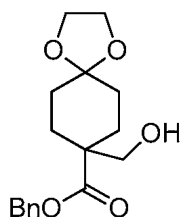
[0776]

[0777]

에탄올 (300 mL) 중 에틸 8-포르밀-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (28.9 g, 119 mmol)의 0℃ 용액에 소듐 보로하이드라이드 (5.30 g, 137 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 교반시켰다. 3h 후, 반응 혼합물을 적하 깔때기를 통해 적가되는 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 mL)로 퀀칭시켰다. 얼음조를 제거하고, 생성된 슬러리를  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL)로 천천히 처리하였다. 생성된 혼합물을 여과시켜 소량의 백색 고형물을 제거하였다. 액체 여과액을 농축시켜 대부분의 유기 용매를 제거하고, 나머지를 EtOAc로 추출하였다 (4 x 250 mL). 합친 유

기상을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 진공에서 건조시켜 에틸 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (27.7 g, 113 mmol, 95% 수율)를 투명한 점성 오일로서 수득하였다. 이 실험으로부터의 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 이용하였다. 분리된 실험에서, 미정제 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 용리 3:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 에틸 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 91% 수율로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  4.18 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 4H), 3.61 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 2.23 (br. s., 1H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.72 - 1.51 (m, 6H), 1.32 - 1.20 (m, 3H).

[0778] 단계 4. 벤질 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

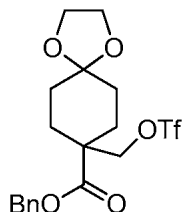


[0779]

[0780] THF (150 mL) 및 MeOH (50 mL) 중 에틸 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (27.6 g, 113 mmol)의 용액에 3N 수성 리튬 하이드록사이드 (45.2 mL, 136 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 17 h 동안 60°C로 가열시켰다. 그 후 추가의 3N 수성 리튬 하이드록사이드 (30.1 mL, 90 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 14h 동안 60°C로 가열시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공에서 건조시켜 상응하는 카르복실레이트를 함유하는 잔류물 (24.5 g, 107 mmol)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 이용하였다.

[0781] DMF (200 mL) 중 이 잔류물에 벤질 브로마이드 (12.98 mL, 107 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 17h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 원래 부피의 대략 절반으로 농축시키고, EtOAc (250 mL)로 희석하고, 1N HCl (200 mL)로 세척하였다. 수성상을 3 x 250 mL EtOAc로 추출하였다. 합친 유기상을  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL), 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 연황색 점성 오일로 농축시켰다. 미정제 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 용리 단계 구배 70:30 hex:EtOAc에 이어 1:1 hex:EtOAc)에 의해 정제시키고, 진공에서 건조시켜 벤질 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (23.1 g, 71.6 mmol, 3단계에 걸쳐 63% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.34 (br. s., 1H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 4H), 1.62 - 1.54 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  175.3, 135.8, 128.5 (s, 2C), 128.1, 127.8, 108.3, 68.5, 66.4, 64.2, 64.1, 48.1, 31.3, 27.9.

[0782] 단계 5. 벤질 8-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

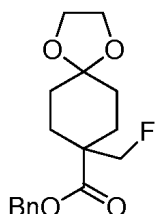


[0783]

[0784] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 벤질 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (14.9 g, 48.6 mmol)를 건조 DCM (250 mL)과 합쳤다. 용액을 얼음/아세톤 조에서 약 -10°C로 냉각시키고, 여기에 피리딘 (5.31 mL, 65.7 mmol)을 첨가하고, 이어서  $\text{Ti}_2\text{O}$  (11.09 mL, 65.7 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 약간 황색의 현탁액을 0°C (얼음 물 조)에서 1.5 h 동안 교반시켰다. 상당한 현탁된 고형물을 갖는 생성된 질은 오렌지색 혼합물을 진공에서 농축시켜 잔류물을 남기고, 이를 진공 하에 두어 과량의 트리플릭 무수물을 제거한 다음, 잔류물을 DCM (150 mL)에 재용해시켰다. 혼합물을 여과시켜 상당한 양의 백색 고형물을 제거하고, 이를 DCM으로 세정하였다. 질은 붉은색/오렌지색 여과액을 농축시키고, 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (330 g 실리카, 용리 100% DCM)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 합치고, 걸쭉한 오렌지색 오일로 농축시키고, 이를 밤새 교

반시키며 고 진공 하에 두었다. 색이 청/녹색으로 변했다. 이에 따라, 요망되는 생성물 (20.94 g, 98% 수율)이 청/녹색 점성 오일로서 수득되었다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.48 - 7.30 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 4H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -74.39 (s, 1F).

[0785] 단계 6. 벤질 8-(플루오로메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

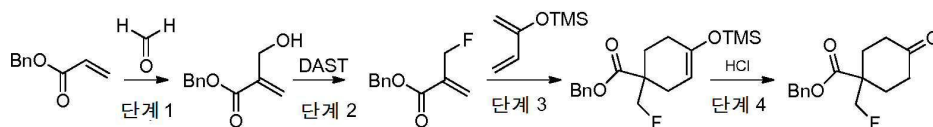


[0786]

[0787] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 질소 대기 하에 벤질 8-((((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (20.76 g, 47.4 mmol)를 캐놀러를 통해 도입된 무수 THF (150 mL)와 합쳤다. 청색 용액에 첨가 깔때기를 통해 TBAF, THF 중 1.0M (71.0 mL, 71.0 mmol)를 15분 동안 적가하였다. TBAF가 첨가되었을 때 혼합물은 즉시 카나리아 황색으로 변했다. 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반시켰다. 미정제 혼합물을 농축시켜 걸쭉한 오일을 남겼고, 이를 에틸 아세테이트 (700 mL)로 희석시키고, 물 (2 x 250 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기상을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 걸쭉한 황색 잔류물로 농축시켰다. 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (330 g 실리카, 용리 구배 100% 헥산에서 2:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 황색 오일 (13.73 g, 94% 수율)로서 수득하였다. LCMS: m/e 309.2 (M+H) $^+$ , 1.27 min (방법 3).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.44 - 7.31 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.45 (d, J=47.2 Hz, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 4H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -223.25 (t, J=46.8 Hz, 1F).

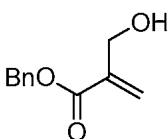
[0788] 단계 7. 얼음조에서 냉각된 2 L 둥근 바닥 플라스크에서 벤질 8-(플루오로메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (13.72 g, 44.5 mmol)를 THF (500 mL)와 합친 다음 염산, 1.5M 수성 (534 mL, 801 mmol)을 2분 동안 천천히 첨가하였다. 얼음조를 제거하고, 혼합물을 rt에서 15 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 유기물을 제거하고, 나머지 물질을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 상을 물 (2 x 200 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 진공에서의 농축으로 요망되는 생성물 (12.13 g, 정량적)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: m/e 265.3 (M+H) $^+$ , 1.19 min (방법 3).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.47 - 7.32 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (d, J=47.2 Hz, 2H), 2.57 - 2.42 (m, 4H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -223.41 (t, J=46.8 Hz, 1F).

[0789] 방법 B



[0790]

[0791] 단계 1. 벤질 2-(하이드록시메틸)아크릴레이트의 제조

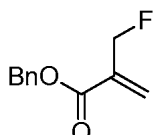


[0792]

[0793] 1-L 플라스크에 벤질 아크릴레이트 (44.6 mL, 292 mmol), 디옥산 (290 mL), 1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 (32.7 g, 292 mmol) 및 물 (270 mL)을 담았다. 혼합물을 RT에서 강하게 교반시켜 에멀전을 형성하였다. 교반

생성물에 포름알데하이드 (37%, 23.9 mL, 321 mmol)의 수용액을 첨가하고, 14시간 동안 RT에서 계속 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (3 x 150 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 합치고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드 및 HCl (0.2 N)의 50:50 혼합물로 세척하였다. 증발 및 진공 (2 cm Hg)에서 45 °C로 농축시켜 49.1 g의 자유 유동성 시럽을 수득하였다. 미정제 생성물을 EtOAc/헥산의 구배 혼합물로 용리되는 실리카겔 컬럼 상에서 정제시켜 표제 화합물을 투명한 무색 시럽 (27 g, 141 mmol, 48%)으로서 수득하였다. LCMS: m/e 193.05 (M+H)<sup>+</sup>, 1.78 min (방법 5). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.50 - 7.30 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.38 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.20 (t, J=6.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126MHz, 클로로포름-d) δ 166.1, 139.3, 135.7, 128.7, 128.4, 128.2, 126.2, 66.6, 62.7.

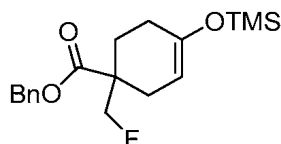
[0794] 단계 2. 벤질 2-(플루오로메틸)아크릴레이트의 제조



[0795]

[0796] 벤질 2-(하이드록시메틸)아크릴레이트 (13.7 g, 71.3 mmol)를 건조 메틸렌 클로라이드 (100 mL)에 질소 하에 용해시키고, 혼합물을 -78°C에서 냉각시켰다. 이 교반 용액에 폴리에틸렌 피켓을 이용하여, 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (DAST, 13.0 mL, 98 mmol)를 5분의 기간 동안 4부분으로 첨가하였다. 연한 오렌지색 용액이 형성되었다. 일단 첨가가 완료되면, 건조-얼음 조를 제거하고, 반응 온도가 RT로 상승하게 하였다. RT에서 총 4시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 소듐 바이카르보네이트 및 물의 냉각된 (약 4°C) 50:50 혼합물에 적가식으로 옮겼다. 모든 미정제 반응 혼합물이 옮겨지면, 이것을 BHT-안정화된 에테르로 추출하였다 (3 x 150 mL). 유기층을 합치고, 물 (50 mL)로 1회 세척하였다. 유기상으로부터 용매를 진공에서 주위 온도 이하로 (약 15°C) 일정한 중량 (14.2 g, quant.)까지 제거하였다. 미정제 물질을 다음 단계에 직접 이용하였다. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.44 - 7.34 (m, 5H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 5.99 (dt, J=2.8, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (d, J=46.5 Hz, 2H); <sup>19</sup>F NMR (470MHz, 클로로포름-d) δ -220.91 (t, J=46.2 Hz).

[0797] 단계 3 - 벤질 1-(플루오로메틸)-4-((트리메틸실릴)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조



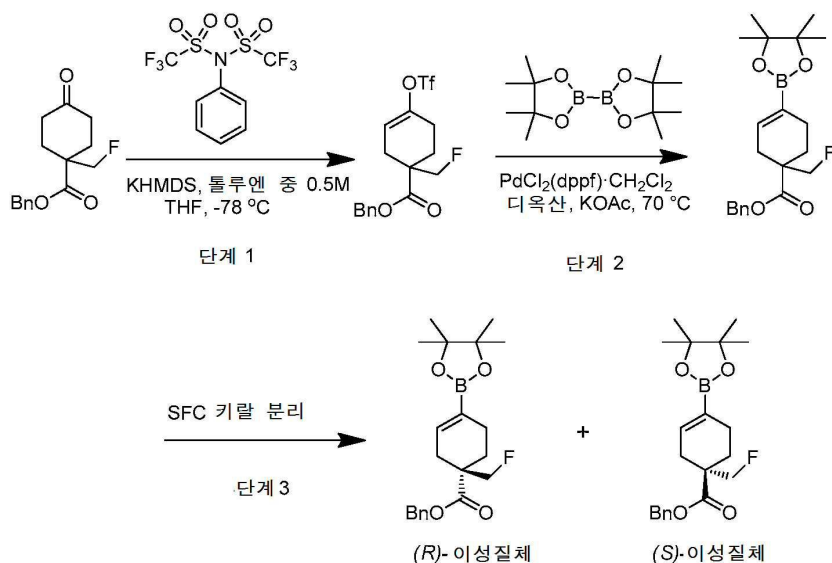
[0798]

[0799] 500 mL의 재밀봉가능한 압력 용기에 톨루엔 (200 mL) 중 미정제 출발 물질 벤질 2-(플루오로메틸)아크릴레이트 (14.2 g, 73.1 mmol) 및 (부타-1,3-디엔-2-일옥시)트리메틸실란 (공급된 대로 사용되는 Sigma Aldrich 물질, 18.73 g, 132 mmol)을 첨가하였다. 용기를 -78°C에서 80 마이크론 Hg로 비운 다음 질소로 퍼징시켰다. 이 공정을 2회 반복하였다. 플라스크를 밀봉하고, RT로 가온시킨 다음 이것을 125°C의 오일조에 22시간 동안 침지시켰다. 혼합물이 RT로 냉각되게 하였다. 소 분취량 (25 µL)을 미정제 반응물로부터 제거하고, <sup>1</sup>H 및 <sup>19</sup>F에서의 NMR 분석을 위해 RT에서 진공-건조시켰다. NMR 결과는 표제 화합물 및 소량의 상응하는 Diels-Alder 위치이성질체 (regioisomer)의 형성과 일치하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.80 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.52 (dq, J=46.9, 8.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.49 (m, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 4H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 0.24 - 0.12 (m, 9H); <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -224.76 (t, J=47.7 Hz, 1F) 및 작은 <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -225.20 (t, J=46.8 Hz, 0.06F). 미정제 물질을 증발시키고, 진공 하에 (20 마이크론 Hg) 약 35°C에서 일정한 중량 (24.6 g, quant.)이 될 때까지 건조시켰다. 이 미정제 물질을 추가 정제 없이 그대로 다음 단계에 이용하였다.

[0800] 단계 4. 이전 단계로부터의 미정제 물질 (24.6 gm, 73 mmol)을 THF (200 mL)에 RT에서 용해시켜 투명한 용액을 형성하였다. 수성 1N HCl (2 mL, 2 mmol) 및 물 4 mL를 첨가하였다. 투명한 용액을 총 16시간 동안 RT에서 교반시켰다. 미정제 반응 혼합물을 포화된 수성 암모늄 소듐 바이카르보네이트 및 물의 150 mL의 50:50 혼합물로 켄

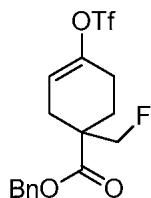
칭시켰다. 유기층을 EtOAc로 추출하였다 (3 x 75 mL). 유기층을 합치고, 증발 건조시켜 18.8 g의 걸쭉한 시럽을 수득하였다. 미정제 잔류물을 약 25 컬럼 부피의 헥산 중 0 내지 25 % v/v의 에틸 아세테이트의 구배 혼합물로 용리되는 330 g 실리카겔 컬럼을 이용하여 정제시켜 표제 화합물 (15.6 g, 81.0 %)을 얻었다. LCMS: m/e 265.15 (M+H)<sup>+</sup>, 1.60 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.50 - 7.30 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 4.43 (d, J=46.9 Hz, 2H), 2.54 - 2.29 (m, 6H), 1.90 - 1.71 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -223.47 (t, J=46.8 Hz, 1F).

[0801] (R)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 및 (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[0802]

[0803] 단계 1. 벤질 1-(플루오로메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.

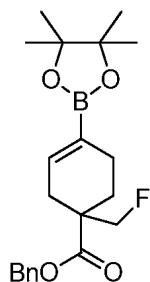


[0804]

[0805] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 무수 테트라하이드로푸란 (250 mL) 중 벤질 1-(플루오로메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (12.65 g, 47.9 mmol) 및 N,N-비스(트리플루오로메틸설포닐)아닐린 (18.81 g, 52.7 mmol)을 합쳤다. 용액을 건조 얼음/아세톤 조에서 -78°C로 냉각시켰다. 찬 용액에 톨루엔 중 포타슘 헥사메틸디실라지드, 0.5M (105 mL, 52.7 mmol)을 30분 동안 적가하였다. 혼합물을 총 2.5 h 동안 -78°C에서 교반시킨 다음 냉수조로 옮기고, 추가 20분 동안 rt에서 교반시켰다. 혼합물을 다시 -78°C 조에 넣고, 여기에 교반된 125 mL의 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 냉수조로부터 제거하고, 교반 하면서 rt가 되게 하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 유기 용매를 제거한 다음 혼합물에 에틸 아세테이트 (600 mL) 및 물 (300 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진탕시키고, 상을 분리시켰다. 유기층을 물 (2 x 200 mL) 및 염수 (50mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 황색/옐로우 오일을 남겼다. 미정제 잔류물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (800 g 실리카, 용리 등용매 3:2 헥산:DCM)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 합치고, 진공에서 농축시켜 요망되는 생성물 (17.43 g, 92% 수율)을 매우 약간 황색의 오일로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.43 - 7.31 (m, 5H), 5.78 (br. s., 1H), 5.26 - 5.15 (m, 2H), 4.52 (dm, J=46.7 Hz, 2H), 2.78 (d, J=16.9 Hz, 1H), 2.52 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 1.94 (dt, J=13.8, 6.9 Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -73.88 (s, 1F), -225.02 (t, J=46.8 Hz, 1F).



- [0806] 단계 2. 벤질 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[0807]

- [0808] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 벤질 1-(플루오로메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (17.42 g, 44.0 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.030 g, 0.307 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (11.72 g, 46.1 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드 (3.03 mg, 3.69  $\mu$ mol) 및 무수 디옥산 (200 mL)을 합쳤다. 플라스크를 질소 대기 하에 두고 70°C로 가열시켰다. 5 h 후, 혼합물이 rt으로 냉각되게 하고, 밤새 정치시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 미정제 짙은 적색 잔류물을 에틸 아세테이트 (600 mL) 및 물 (300 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 진탕시키고, 상을 분리시켰다. 유기물을 물 (250 mL)에 이어 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 짙은 적색 점성 오일로 농축시켰다. 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (800 g 실리카; 4 L에 대해 1:3 헥산:DCM, 이어서 5 L에 대해 100% DCM의 단계 용리. 첫 번째 정제로부터 혼합 분획으로부터의 2 g 물질을 100% 헥산에서 100% DCM의 용리 구배로 80 g의 실리카겔 상에서 재정제시켰다)에 의한 미정제 혼합물의 정제에 의해 요망되는 생성물을 걸쭉한 무색 오일 (13.06 g, 79.4% 수율)로서 수득하였다. LCMS: m/e 375.3 (M+H)<sup>+</sup>, 1.52 min (방법 3). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.44 - 7.30 (m, 5H), 6.54 (br. s., 1H), 5.25 - 5.11 (m, 2H), 4.51 (dm, J=47.4 Hz, 2H), 2.67 (d, J=19.3 Hz, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.28 (s, 12H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -225.62 (t, J=45.1 Hz, 1F).

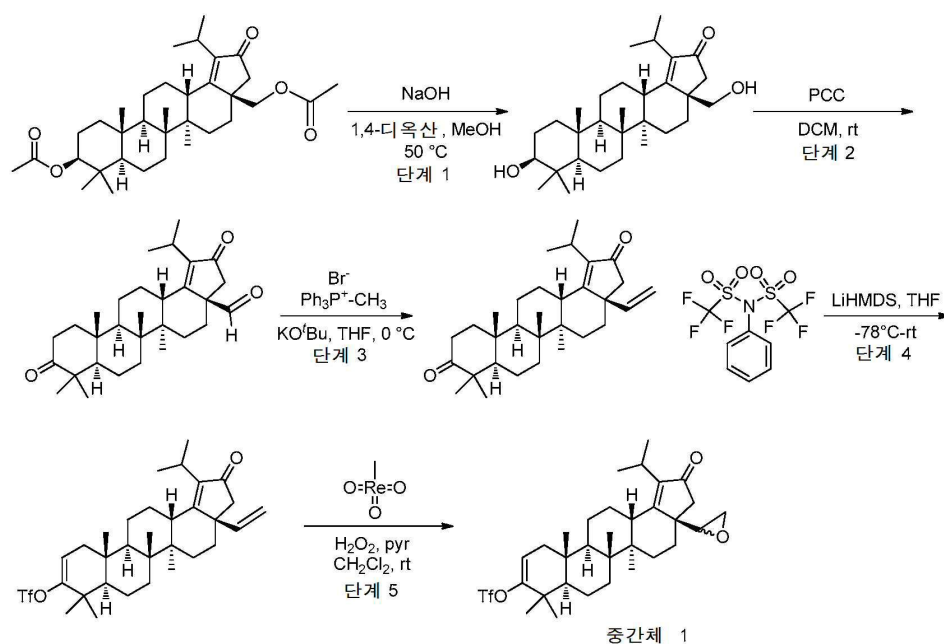
- [0809] 단계 3. 라세미 벤질 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (11.15 g, 0.0298 mmol)를 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC 방법)에 의해 정제시켜 분리된 단일 이성질체 표제 화합물을 제공하였다.

- [0810] (R)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트. 이것은 SFC 키랄 분리로부터 용리되는 첫 번째 이성질체였다. 생성물이 황색 오일 (5.45 g, 98% SFC 회수, 99.2% 키랄 순도)로서 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.42 - 7.30 (m, 5H), 6.54 (br. s., 1H), 5.24 - 5.12 (m, 2H), 4.51 (dm, J=47.2 Hz, 2H), 2.67 (d, J=19.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.28 (s, 12H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -225.62 (t, J=46.8 Hz, 1F).

- [0811] (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트. 이것은 SFC 키랄 분리로부터 용리되는 두 번째 이성질체였다. 생성물이 황색 오일 (4.94 g, 89% SFC 회수, 99.3% 키랄 순도)로서 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.43 - 7.31 (m, 5H), 6.54 (br. s., 1H), 5.24 - 5.13 (m, 2H), 4.52 (dm, J=47.2 Hz, 2H), 2.68 (d, J=19.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.28 (s, 12H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -225.61 (t, J=48.6 Hz, 1F).

- [0812] 중간체 1

- [0813] (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-(옥시란-2-일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트의 제조



[0814]

[0815]

단계 1. (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-3a-(하이드록시메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-2-온의 제조

[0816]

1,4-디옥산 (30 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-아세톡시-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 아세테이트 (2.00 g, 3.70 mmol)의 용액에 소듐 하이드록사이드 (1N) (18.49 mL, 18.49 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 6시간 동안 50°C로 가온시킨 다음 rt으로 냉각시키고, 18 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 부분적으로 농축시킨 다음 1N HCl로 산성화시켰다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 표제 화합물 (1.7 g, 3.7 mmol, 100% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. LC/MS: m/e 457.4 (M+H)<sup>+</sup>, 1.86분 (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 2.79 (dd, J=12.7, 3.4 Hz, 1H), 2.44 (d, J=18.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.73 (m, 6H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.72 - 0.85 (m, 14H), 0.78 (s, 3H), 0.74 - 0.71 (m, 1H).

[0817]

단계 2. (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,9-디옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르브알데하이드의 제조

[0818]

디클로로메탄 (40 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-하이드록시-3a-(하이드록시메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-2-온 (1.69 g, 3.7 mmol)의 현탁액에 PCC (1.994 g, 9.25 mmol)를 두 부분으로 15분 동안 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 교반시켰다. 5 h 후 추가 0.5 g의 PCC를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 교반시켰다. 6.5 h의 교반 후 (총), 혼합물을 실리카겔 및 셀라이트 (디클로로메탄에 이어, 1:1 에틸 아세테이트:헥산으로 세척)의 플러그를 통해 통과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제 생성물 (1.52 g, 3.36 mmol, 91% 수율)을 회백색 포움으로서 수득하였다. LC/MS: m/e 453.4 (M+H)<sup>+</sup>, 3.06분 (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.33 (d, J=1.4 Hz, 1H), 3.25 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, J=12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.36 (m, 4H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 3H), 1.24 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.24 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.64 - 0.90 (m, 11H).

[0819]

단계 3. (3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-비닐-3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,10,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-2,9(3H)-디온

[0820]

THF (15 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (1.559 g, 4.37 mmol)의 현탁액을 0°C로 냉각시키고, 포타슘 3차-부톡사이드 (THF 중 1M) (4.70 mL, 4.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 얼음조에서 제거하고, rt에서 30분

동안 교반시켰다. 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, THF (15 mL) 중 (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,9-디옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-옥타데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-카르브알데하이드 (1.52 g, 3.36 mmol)의 용액을 냉각된 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석시키고, 감압 하에 부분적으로 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 (3 x 50 mL), 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트 구배 및 80 g 실리카겔 컬럼을 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 (1.15 g, 2.55 mmol, 76% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 5.86 (dd, J=17.7, 10.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=10.7, 0.9 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=17.7, 0.8 Hz, 1H), 3.19 (spt, J=7.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=12.8, 3.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 2H), 2.27 (d, J=18.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J=18.4 Hz, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 4H), 1.23 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.64 - 1.07 (m, 11H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

[0821] 단계 4. (3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3a-비닐-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설페이트의 제조

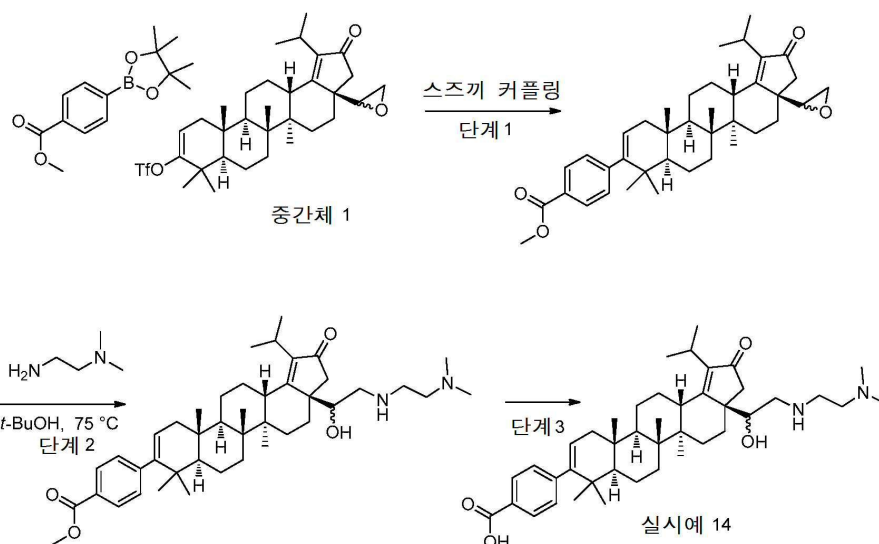
[0822] THF (20 mL) 중 (3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-비닐-3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,10,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-2,9(3H)-디온 (1.15 g, 2.55 mmol) 및 N,N-비스(트리플루오로메틸설페닐)아닐린 (1.094 g, 3.06 mmol)의 용액을 함유하는 플라스크를 -78℃로 냉각시켰다. 냉각된 용액에 LiHMDS (THF 중 1M)(5.61 mL, 5.61 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1h 동안 교반시킨 다음 얼음조에서 제거하고, rt로 가온시키고, TLC에 의해 모니터링하였다. 45분 후, TLC는 미량의 출발 물질만이 남아 있음을 나타내었다. 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 수용액 (40 mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-8% 아세톤 구배 및 80 g 실리카겔 컬럼을 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-7% 아세톤 구배를 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 다시 정제시켜 표제 화합물 (1.02 g, 1.750 mmol, 69% 수율)을 백색 포움으로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 5.86 (dd, J=17.7, 10.6 Hz, 1H), 5.60 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=10.6, 0.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=17.7, 0.8 Hz, 1H), 3.19 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=12.8, 3.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.13 (d, J=18.6 Hz, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 4H), 1.23 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.61 - 1.07 (m, 10H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -74.79 (s, 1F).

[0823] 단계 5. (3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3a-비닐-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설페이트 (0.1 g, 0.172 mmol) 및 메틸트리옥소레늄(VII) (2.138 mg, 8.58 μmol)을 함유하는 플라스크에 디클로로메탄 (2 mL), 피리딘 (1.665 μl, 0.021 mmol), 및 첨가하였다.

[0824] 실시예 14

[0825] 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조





[0826]

[0827]

단계 1. 메틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-(옥시란-2-일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조

[0828]

(3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-(옥시란-2-일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.03 g, 0.050 mmol)를 함유하는 밀봉가능한 바이알에 4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산 (0.018 g, 0.100 mmol), 인산, 포타슘 염 (0.032 g, 0.150 mmol), 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (S-phos) (1.543 mg, 3.76  $\mu$ mol), 및 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.562 mg, 2.505  $\mu$ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 1,4-디옥산 (1 mL) 및 물 (0.2 mL)로 희석시킨 다음 질소로 플라싱하고, 바이알을 밀봉하고, 70°C로 가열시켰다. 3 h의 가열 후, 혼합물을 rt로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (3 mL)로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 4 mL). 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트 구배 및 24 g 실리카겔 컬럼을 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 미량의 불순물과 함께 표제 화합물을 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계로 옮겨졌다 (총 18 mg). LC/MS: m/e 585.3 (M+H)<sup>+</sup>, 2.95분 (방법 1).

[0829]

단계 2. 메틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조

[0830]

t-BuOH (0.5 mL) 중 메틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-(옥시란-2-일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (0.018 g, 0.031 mmol)의 용액에 N,N-디메틸에틸렌디아민 (0.034 mL, 0.308 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 9 h 동안 75°C로 가열시킨 다음 rt로 냉각시켰다. 미정제 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, prep HPLC에 의해 정제시켜 (방법 1) 표제 화합물의 TFA 염 (0.008 g, 10.17  $\mu$ mol, 33% 수율)을 투명한 필름으로서 수득하였다. LC/MS: m/e 673.5 (M+H)<sup>+</sup>, 1.82분 (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.34 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.22 (dd, J=17.1, 6.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 5H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.67 - 0.82 (m, 21H).

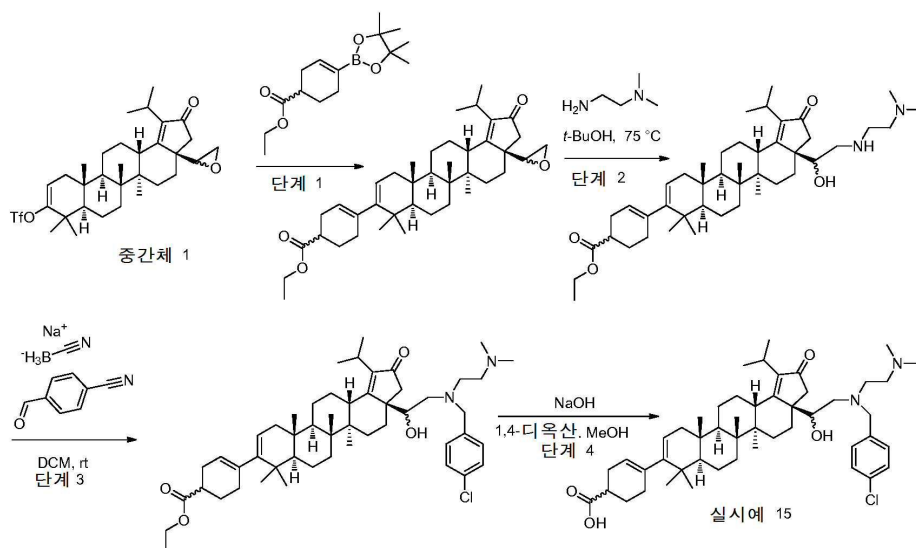
[0831]

단계 3. 1,4-디옥산 (1 mL) 중 메틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, TFA (0.008 g, 10.17  $\mu$ mol)의 용액에 NaOH (1N) (0.051 mL, 0.051 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70°C로 가열시켰다. 4 h의 가열 후, 혼합물을 rt로 냉각시키고, 밤새 교반시켰다.

[0832] 혼합물을 23.5 h 동안 70℃로 다시 가열시킨 다음 이것을 rt로 냉각시켰다. 추가 0.051 mL의 1N NaOH를 첨가하고, 혼합물을 4 h 동안 70℃로 가열시켰다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, prep HPLC에 의해 정제시켜 (방법 2) 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 비스 TFA 염 (0.0043 g, 0.0048 mmol, 47% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. LC/MS: m/e 659.4 (M+H)<sup>+</sup>, 1.54분 (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트산-d<sub>4</sub>) δ 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.40 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (t, J=11.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=11.6, 3.5 Hz, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.58 (d, J=18.8 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 2.33 - 0.75 (m, 26H).

[0833] 실시예 15

[0834] 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((4-클로로벤질)(2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



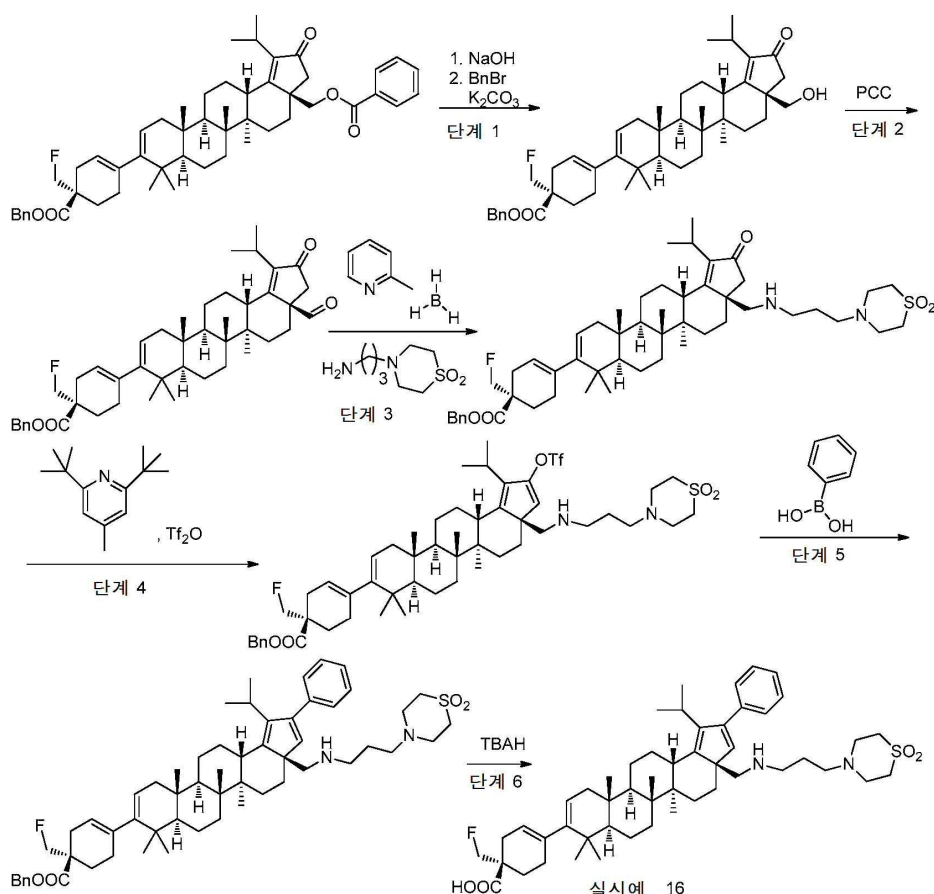
[0835]

[0836] 단계 1. 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-(옥시란-2-일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0837] (3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-(옥시란-2-일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.07 g, 0.117 mmol)를 함유하는 바이알에 에틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.033 g, 0.117 mmol)(WO 20131230822호에 기재된 대로 제조됨), 인산, 포타슘 염 (0.074 g, 0.351 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (1.312 mg, 5.85 μmol), 및 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (S-phos)(3.60 mg, 8.77 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 플라싱한 다음 바이알을 밀봉시키고, 65-70℃로 가열시켰다. 10 h의 가열 후, 혼합물을 rt으로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (7 mL)로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 10 mL). 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-25% EtOAc 구배 및 12 g 실리카겔 컬럼을 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.057g의 표제 화합물을 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. LC/MS: m/e 603.5 (M+H)<sup>+</sup>, 3.28분 (방법 1).

[0838] 단계 2: 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

- [0839] t-BuOH (1 mL) 중 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-(옥시란-2-일)-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.057 g, 0.095 mmol)의 용액에 N,N-디메틸에틸렌디아민 (0.104 mL, 0.945 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 75°C로 가열시켰다. 23 h의 가열 후, 혼합물을 rt로 냉각시키고, 메탄올로 희석하고, prep HPLC에 의해 정제시켰다 (방법 2). 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (15 mL)에 용해시키고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>으로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물의 부분입체이성질체의 혼합물 (0.029 g, 0.042 mmol, 44% 수율)을 투명한 무색 필름으로서 수득하였다. LC/MS: m/e 691.6 (M+H)<sup>+</sup>, 1.90분 (방법 1).
- [0840] 단계 3. 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((4-클로로벤질)(2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조
- [0841] 디클로로메탄 (1 mL) 중 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.029 g, 0.042 mmol)의 용액에 4-시아노벤즈알데하이드 (8.25 mg, 0.063 mmol)에 이어 소듐 시아노보로하이드라이드 (5.27 mg, 0.084 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반시킨 다음 추가 4 mg의 4-시아노벤즈알데하이드에 이어 5 mg의 소듐 시아노보로하이드라이드를 이 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 5 h 동안 교반시킨 다음 물 (10 mL)로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 10 mL). 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 prep HPLC에 의해 정제시켜 (방법 1) 표제 화합물의 부분입체이성질체 혼합물의 비스 TFA 염 (0.015 g, 0.014 mmol, 34% 수율)을 투명한 무색 필름으로서 수득하였다. LC/MS: m/e 815.6 (M+H)<sup>+</sup>, 2.30분 (방법 1).
- [0842] 단계 4. 1,4-디옥산 (1 mL) 및 메탄올 (0.5 mL) 중 에틸 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((4-클로로벤질)(2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트, 2 TFA (0.015 g, 0.014 mmol)의 용액에 소듐 하이드록사이드 (1N) (0.092 mL, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 75°C로 가열한 다음 rt로 냉각시키고, prep HPLC에 의해 정제시켜 (방법 1) 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(2-((4-클로로벤질)(2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 비스 TFA 염 (0.007 g, 6.89 μmol, 49% 수율)을 백색 필름으로서 수득하였다. LC/MS: m/e 787.6 (M+H)<sup>+</sup>, 1.90분 (방법 1). 부분입체이성질체 혼합물의 특징적인 화학적 이동의 일부는 다음과 같다: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트산-d<sub>4</sub>) δ 7.66 - 7.61 (m, 1.25 H), 7.59 - 7.55 (m, 0.75H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 5.40 (br. s., 1H), 5.25 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.44 - 4.20 (m, 2H), 2.99 (s, 2.25H), 2.94 (s, 3.75H).
- [0843] 실시예 16
- [0844] (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-페닐-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라데카하이드로-3aH-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



[0845]

[0846]

단계 1. (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(하이드록시메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0847]

THF (6 mL), 물 (3 mL) 및 MeOH (3 mL) 중 ((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-9-((S)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-(플루오로메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)메틸 벤조에이트 (350 mg, 0.444 mmol) 및 소듐 하이드록사이드 (2.218 mL, 2.218 mmol)의 혼합물을 20℃에서 15 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (10 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 제공하였다.

[0848]

DMF (8 mL) 중 이 미정제물에 포타슘 카르보네이트 (184 mg, 1.331 mmol) 및 벤질 브로마이드 (0.079 mL, 0.665 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 36 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 10 mL 증류수로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 0-47% 에틸 아세테이트/헥산에 의해 실리카겔에서 정제시켜 요망되는 생성물로서 백색 고형물 (200 mg, 66%)을 제공하였다. LCMS: m/e 685.7 (M+H)<sup>+</sup>, 3.03 min (방법 1).

[0849]

단계 2. (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-포르밀-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0850]

(S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(하이드록시메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (200 mg, 0.292 mmol)를 디클로로메탄 (8 mL)에 용해시키고, 피리디늄 클로로크로메이트 (126 mg, 0.584 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0-45% 에틸 아세테이트/헥산에 의해 실리카겔에서 정제시켜 요망되는 생성물을 백색 고형물 (180 mg, 90%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 683.7 (M+H)<sup>+</sup>, 3.50 min (방법 1).

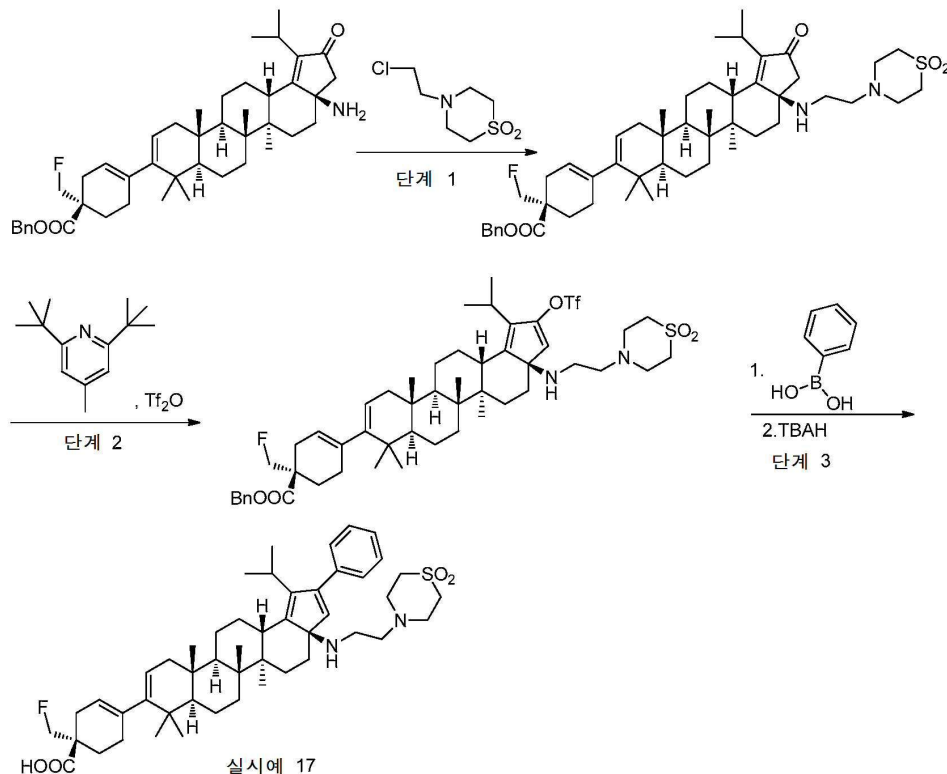
- [0851] 단계 3. (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조
- [0852] 메탄올 (4 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 (S)-벤질 1-(플루오로메틸)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-포르밀-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (180 mg, 0.264 mmol), 4-(3-아미노프로필)티오모르폴린 1,1-디옥사이드 (65.9 mg, 0.343 mmol) 및 보란-2-메틸피리딘 복합체 (56.4 mg, 0.527 mmol)의 혼합물을 20℃에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0-90% 아세톤/디클로로메탄에 의해 실리카겔에서 정제시켜 요망되는 생성물을 담황색 고형물 (190 mg, 84%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 859.9 (M+H)<sup>+</sup>, 2.20 min (방법 1).
- [0853] 단계 4. (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라테카하이드로-3aH-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조
- [0854] 1,2-디클로로에탄 (6 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사테카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (190 mg, 0.221 mmol)의 용액에 2,6-디-3차-부틸-4-메틸피리딘 (114 mg, 0.553 mmol)에 이어 트리플루오로메탄설포닉 산 무수물 (0.112 mL, 0.663 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반시킨 다음 포화된 소듐 바이카르보네이트 (5 mL)로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 4 mL). 합친 유기상을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0-80% 에틸 아세테이트/헥산에 의해 실리카겔 상에서 정제시켜 생성물을 무색 오일 (100 mg, 46%)로서 수득하였다. LCMS: m/e 991.9 (M+H)<sup>+</sup>, 2.54 min (방법 1).
- [0855] 단계 5. (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-페닐-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라테카하이드로-3aH-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조
- [0856] 톨루엔 (4 mL) 및 물 (2 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라테카하이드로-3aH-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (80 mg, 0.081 mmol), 페닐보론산 (11.81 mg, 0.097 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (4.66 mg, 4.04 μmol) 및 소듐 바이카르보네이트 (33.9 mg, 0.404 mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 물 (6 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 8 mL). 합친 유기상을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0-20% 에틸 아세테이트/헥산에 의해 실리카겔에서 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (40 mg, 52%)로서 수득하였다. LCMS: m/e 919.9 (M+H)<sup>+</sup>, 2.52 min (방법 1).
- [0857] 단계 6. 테트라하이드로푸란 (1 mL) 및 물 (0.3 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-페닐-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라테카하이드로-3aH-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (15 mg, 0.016 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드록사이드 (30.8 mg, 0.065 mmol)의 혼합물을 20℃에서 3 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 Phenomenex Luna C18 30x100 S10에서 0-80 아세토니트릴/물/TFA에 의해 prep HPLC에 의해 정제시켜 (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-(((3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-페닐-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라테카하이드로-3aH-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산을 백색 고형물 (2.5 mg, 18%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 829.60 (M+H)<sup>+</sup>, 2.78 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (아세톤) δ: 7.24-7.48 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21-5.32 (m, 1H), 4.58-4.69 (m, 1H), 4.45-4.56 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.22-3.37 (m, 2H), 3.01-3.18 (m, 8H), 2.94 (dd, J=12.6, 3.0 Hz, 1H), 2.72-2.84 (m, 2H), 2.60 (d, J=16.4 Hz,



1H), 1.07-2.42 (m, 24H), 1.29 (s, 3H), 0.95-1.06 (m, 12H), 0.84-0.94 (m, 6H).

[0858] 실시예 17

[0859] (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-페닐-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라데카하이드로-3aH-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조



[0860]

[0861] 단계 1. (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0862] 아세트니트릴 (10 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-아미노-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (320 mg, 0.478 mmol), 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥사이드 (189 mg, 0.955 mmol), 포타슘 아이오다이드 (119 mg, 0.716 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (406 mg, 1.911 mmol)의 혼합물을 100℃에서 18 h 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 증류수 (10 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 15 mL). 합친 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0-40% 아세톤/디클로로메탄에 의해 실리카겔에서 정제시켜 표제 화합물 (240 mg, 61%)을 제공하였다. LCMS: m/e 831.6 (M+H)<sup>+</sup>, 2.22 min (방법 1).

[0863] 단계 2. (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라데카하이드로-3aH-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0864] 1,2-디클로로에탄 (6 mL) 중 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-옥소-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카하이드로-2H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (240 mg, 0.289 mmol)의 용액에 2,6-디-3차-부틸-4-메틸피리딘 (148 mg, 0.722 mmol)에 이어 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (0.098 mL, 0.577 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 70℃에서 1 h 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 포화된 소듐 바이카르보네이트

(5 mL)로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 4 mL). 합친 유기상을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0-100% 에틸 아세테이트/헥산에 의해 실리카겔에서 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일 (110 mg, 40%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 963.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.42 min (방법 1).

[0865]

단계 3. 톨루엔 (1 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 벤질 (S)-4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-(((트리플루오로메틸)설폰)옥시)-3a,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라테카하이드로-4H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트 (24 mg, 0.025 mmol), 페닐보론산 (3.59 mg, 0.029 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (1.419 mg, 1.228  $\mu$ mol) 및 소듐 바이카르보네이트 (10.32 mg, 0.123 mmol)의 혼합물을 80°C에서 3 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 물 (2 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 2 mL). 합친 유기상을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 50% 에틸 아세테이트/헥산을 이용하여 실리카겔의 패드를 통해 여과시켜 중간체 실릴 에스테르를 황색 오일로서 수득하였다.

[0866]

실릴 에스테르 중간체를 테트라하이드로푸란 (1 mL) 및 물 (0.3 mL)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 하이드록사이드 (25.4 mg, 0.054 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 3 h 동안 교반시킨 다음 Phenomenex Luna C18 30x100 S10에서 0-80% 아세트오닐리드/물/TFA에 의해 prep HPLC에 의해 정제시켜 (S)-벤질 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aS)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)메틸)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2-페닐-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a-테트라테카하이드로-3aH-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 백색 고형물 (1.5 mg, 7%)로서 제공하였다. LCMS: m/e 801.8 (M+H)<sup>+</sup>, 2.15 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 7.38-7.47 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.58 (s., 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.50-4.63 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.07-3.23 (m, 8H), 2.77-2.98 (m, 4H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 1.46-2.21 (m, 18H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.05 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.89-0.97 (m, 6H).

[0867]

HIV 세포 배양 검증 - MT-2 세포 및 293T 세포를 NIH AIDS Research and Reference Reagent Program으로부터 수득하였다. MT-2 세포를 10% 열 불활성화된 우태아 혈청, 100  $\mu$ g/mL 페니실린 G 및 최대 100 단위/mL 스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 배지에서 증식시켰다. 293T 세포를 10% 열 불활성화된 우태아 혈청(FBS), 100 단위/mL 페니실린 G 및 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신이 보충된 DMEM 배지에서 증식시켰다. NL<sub>4-3</sub>의 프로바이러스 DNA 클론을 NIH AIDS Research and Reference Reagent Program으로부터 수득하였다. NL<sub>4-3</sub>으로부터의 nef 유전자의 섹션이 레닐라(Renilla) 루시퍼라제 유전자로 대체된 재조합 NL<sub>4-3</sub> 바이러스를 참조 바이러스로서 이용하였다. 추가로, 잔기 Gag P373을 P373S로 전환시켰다. 간단히 말해, NL<sub>4-3</sub>의 변경된 프로바이러스 클론의 트랜스펙션에 의해 재조합 바이러스를 제조하였다. 트랜스펙션을 Invitrogen(Carlsbad, CA)으로부터의 리포팩타민 PLUS를 이용하여 제조업체의 지시에 따라 293T 세포에서 수행하였다. 마커로서 루시퍼라제 효소 활성을 이용하여 바이러스를 MT-2 세포에서 적정하였다. 루시퍼라제를 Promega(Madison, WI)로부터의 이중 루시퍼라제 키트를 이용하여 제조업체의 프로토콜을 변형시켜 정량하였다. 희석된 수동 용해 용액을 재현탁된 루시퍼라제 검정 시약 및 재현탁된 Stop & Glo 기질(2:1:1 비)과 미리 혼합시켰다. 오십(50)  $\mu$ L의 혼합물을 검정 플레이트 상에서 각각의 흡인된 웰에 첨가하고 루시퍼라제 활성을 Wallac TriLux(Perkin-Elmer) 상에서 즉시 측정하였다. 억제제의 연속 희석액의 존재 하에 NLRLuc 재조합체로 4-5일 동안 감염된 세포에서 루시퍼라제 활성을 측정함으로써 재조합 바이러스에 대한 억제제의 항바이러스 활성을 정량하였다. 화합물에 대한 EC<sub>50</sub> 데이터는 표 1에 도시된다.

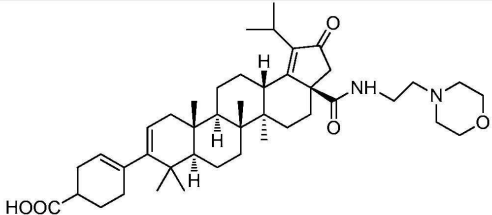
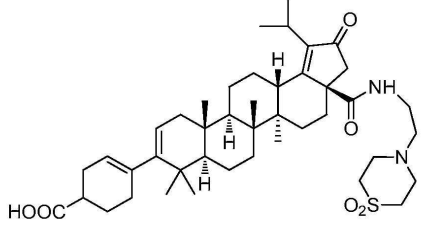
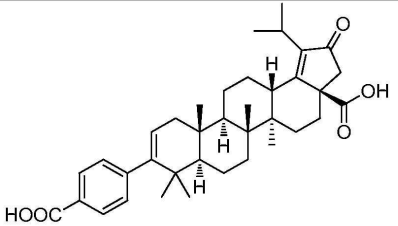
[0868]

EC<sub>50</sub>에 대한 생물학적 데이터 설명

EC <sub>50</sub> > 0.1 $\mu$ M을 갖는 화합물	EC <sub>50</sub> $\leq$ 0.1 $\mu$ M을 갖는 화합물
그룹 "B"	그룹 "A"

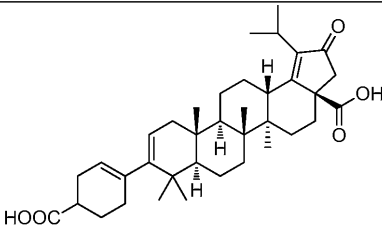
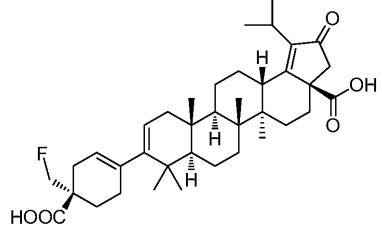
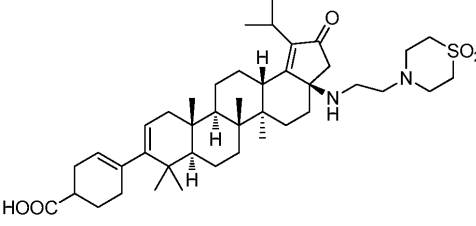
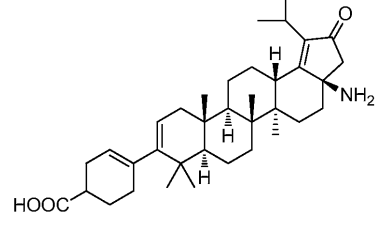
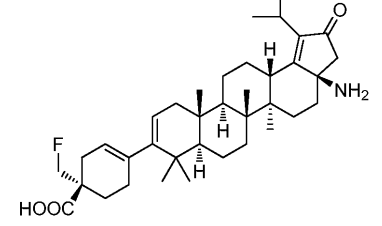
[0869]

[0870] 표 1

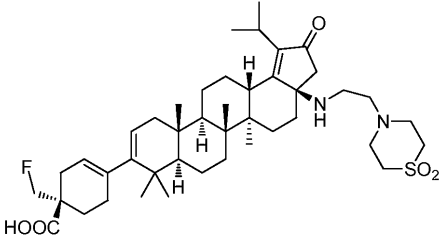
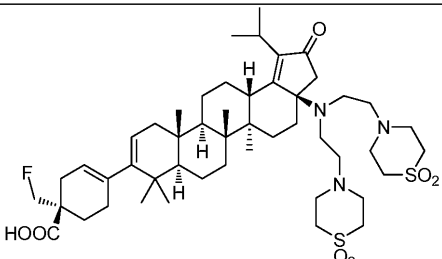
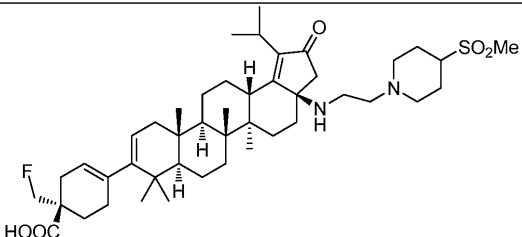
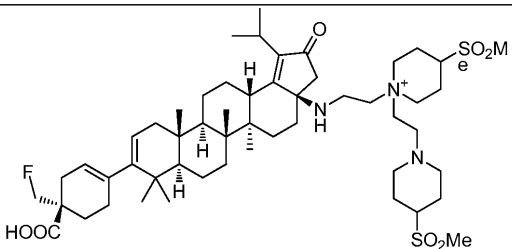
실시예 #	구조	EC50 ( $\mu$ M)
1		1.93E-03
2		A
3		A

[0871]

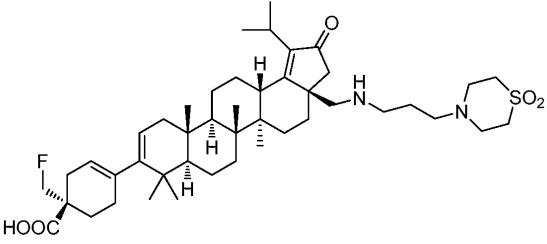
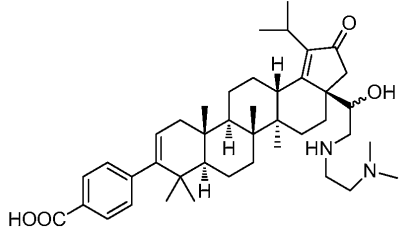
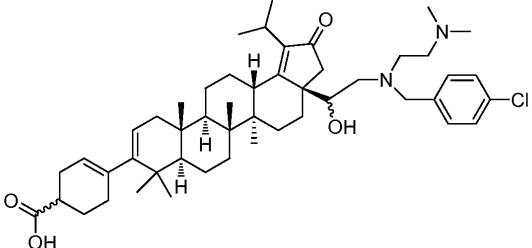
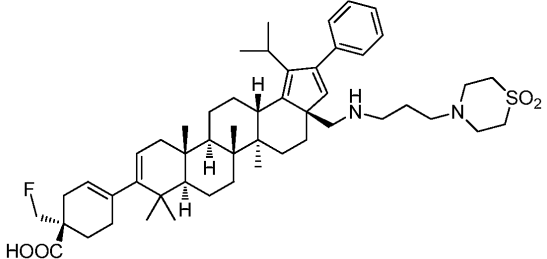


4		A
5		A
6		A
7		9.73E-04
8		A

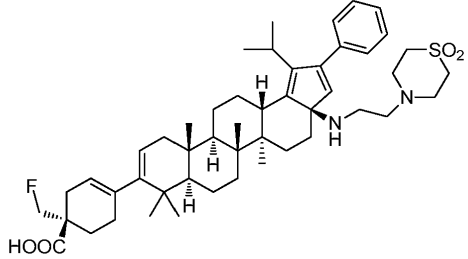
[0872]

9		A
10		A
11		A
12		A

[0873]

13		A
14		5.36E-03
15		A
16		2.64E-03

[0874]

17		10.9E-02
----	---	----------

[0875]

[0876]

상기 설명은 단지 예시적인 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위 또는 기본 원리를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다. 실제로, 본원에 제시되고 설명된 것들 외에 본 발명의 다양한 변형이 하기 실시예 및 기술한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 그러한 변형도 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.